



Santé
Canada

Health
Canada

*Votre santé et votre
sécurité... notre priorité.*

*Your health and
safety... our priority.*

Projet de décision de réévaluation

PRVD2014-03

Métirame

(also available in English)

Le 20 juin 2014

Ce document est publié par l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire de Santé Canada. Pour de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec :

Section des publications
Agence de réglementation de
la lutte antiparasitaire
Santé Canada
2720, promenade Riverside
I.A. 6604-E2
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Internet : pmra.publications@hc-sc.gc.ca
santecanada.gc.ca/arla
Télécopieur : 613-736-3758
Service de renseignements :
1-800-267-6315 ou 613-736-3799
pmra.infoserv@hc-sc.gc.ca

Canada 

ISSN : 1925-0975 (imprimée)
1925-0983 (en ligne)

Numéro de catalogue : H113-27/2014-03F (publication imprimée)
H113-27/2014-03F-PDF (version PDF)

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par le ministre de Santé Canada, 2014

Tous droits réservés. Il est interdit de reproduire ou de transmettre l'information (ou le contenu de la publication ou du produit), sous quelque forme ou par quelque moyen que ce soit, reproduction électronique ou mécanique, photocopie, enregistrement sur support magnétique ou autre, ou de la verser dans un système de recherche documentaire, sans l'autorisation écrite préalable du ministre de Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, Ottawa (Ontario) K1A 0S5.

Table des matières

Aperçu.....	1
Projet de décision de réévaluation concernant le métirame.....	1
Fondements de la décision de réévaluation de Santé Canada.....	2
Qu'est-ce que le métirame.....	3
Considérations relatives à la santé.....	4
Considérations relatives à l'environnement.....	7
Considérations relatives à la valeur.....	9
Mesures de réduction des risques proposées.....	10
Autres renseignements scientifiques demandés.....	11
Prochaines étapes.....	11
Évaluation scientifique.....	13
1.0 Introduction.....	13
2.0 Propriétés et utilisations de la matière active de qualité technique.....	13
2.1 Description de la matière active de qualité technique.....	13
2.2 Propriétés physico-chimiques de la matière active de qualité technique.....	14
2.3 Description des utilisations homologuées du métirame.....	14
3.0 Effets sur la santé humaine et animale.....	15
3.1 Sommaire toxicologique.....	15
3.1.1 Caractérisation des risques selon la <i>Loi sur les produits antiparasitaires</i>	20
3.2 Évaluation des risques en milieu professionnel et autres que professionnel.....	21
3.2.1 Choix des critères d'effet toxicologique pour l'évaluation des risques liés à l'exposition en milieu professionnel et en milieu résidentiel.....	22
3.2.2 Évaluation des risques d'exposition en milieu professionnel.....	23
3.3 Évaluation des risques par le régime alimentaire.....	29
3.3.1 Détermination de la dose aiguë de référence.....	30
3.3.2 Évaluation des risques d'exposition aiguë par le régime alimentaire.....	31
3.3.3 Détermination de la dose journalière admissible.....	32
3.3.4 Évaluation des risques d'exposition chronique par le régime alimentaire.....	33
3.3.5 Risque de cancer.....	34
3.3.6 Évaluation du risque de cancer lié à l'exposition par le régime alimentaire.....	34
3.4 Exposition liée à la consommation d'eau potable.....	34
3.4.1 Concentrations dans l'eau potable.....	34
3.4.2 Évaluation des risques d'exposition par la consommation d'eau potable.....	35
3.5 Évaluation du risque global.....	35
3.6 Évaluation des risques d'exposition cumulative.....	36
3.7 Déclarations d'incidents.....	37
4.0 Effets sur l'environnement.....	37
4.1 Devenir et comportement dans l'environnement.....	37
4.2 Caractérisation des risques pour l'environnement.....	39
4.2.1 Risques pour les organismes terrestres.....	40
4.2.2 Risques pour les organismes aquatiques.....	44
4.2.3 Conclusions relatives aux risques pour l'environnement.....	46
4.2.4 Déclarations d'incidents ou profil d'emploi spécial.....	47

5.0	Valeur.....	47
5.1	Usages commerciaux pour lesquels des renseignements sur la valeur du métirame sont requis	47
5.2	Valeur du métirame.....	48
5.2.1	Utilisations.....	48
5.2.2	Tavelure du pommier.....	48
5.2.3	Alternariose et mildiou sur les pommes de terre et les tomates.....	49
5.2.4	Rouille de l'asperge.....	49
5.2.5	Gestion de la résistance.....	50
6.0	Considérations relatives à la politique sur les produits antiparasitaires.....	50
6.1	Considérations relatives à la Politique de gestion des substances toxiques.....	50
6.2	Produits de formulation et contaminants préoccupants pour la santé ou l'environnement.....	51
7.0	Sommaire.....	52
7.1	Santé et sécurité humaines.....	52
7.1.1	Risques professionnels.....	52
7.1.2	Risques alimentaires liés à la consommation d'aliments.....	53
7.1.3	Risque global lié à la consommation d'aliments et d'eau.....	53
7.1.4	Risques cumulatifs.....	53
7.2	Risques pour l'environnement.....	54
7.3	Valeur.....	55
8.0	Projet de décision d'homologation.....	55
8.1	Mesures réglementaires proposées.....	55
8.1.1	Mesures réglementaires proposées pour la protection de la santé humaine.....	55
8.1.2	Mesures réglementaires proposées à l'égard de l'environnement.....	60
8.2	Exigences en matière de données supplémentaires.....	62
8.2.1	Données toxicologiques.....	62
8.2.3	Données relatives à l'exposition en contexte professionnelle.....	63
8.2.4	Données relatives à la chimie des résidus dans les aliments.....	63
8.2.5	Données relatives à l'environnement.....	63
8.2.6	Données relatives à la valeur.....	64
	Liste des abréviations.....	65
Annexe I	Produits contenant du métirame homologués au Canada (sauf les produits abandonnés ou ceux faisant l'objet d'une demande d'abandon) en date du 31 octobre 2012.....	67
Annexe II	Utilisations homologuées au Canada pour les produits à usage commercial contenant du métirame (sauf les utilisations des produits abandonnés ou des produits faisant l'objet d'une demande d'abandon) en date du 31 octobre 2012... ..	69
Annexe III	Utilisations au Canada de produits à usage commercial contenant du métirame en fonction des combinaisons catégorie d'utilisation-maladie pour lesquelles des risques préoccupants ont été relevés.....	71

Annexe IV	Profil de toxicité et critères d'effet utilisés pour l'évaluation des risques sanitaires liés au métirame et à l'ETU	73
Tableau 1	Profil de toxicité du métirame selon l'ARLA et les examens effectués à l'étranger	73
Tableau 2	Profil de toxicité de l'éthylènthiourée	85
Tableau 3	Critères d'effet toxicologique utilisés pour l'évaluation des risques sanitaires liés au métirame	99
Tableau 4	Critères d'effet toxicologique utilisés pour l'évaluation des risques sanitaires liés à l'éthylènthiourée	100
Annexe V	Évaluation des risques pendant le mélange, le chargement et l'application à des fins agricoles et après le traitement.....	101
Tableau 1	Marges d'exposition par voie cutanée et par inhalation pour le mélange, le chargement et l'application de métirame à court et à moyen terme	101
Tableau 2	Marges d'exposition par voie cutanée et par inhalation pendant le mélange, le chargement et l'application de métirame à court et à moyen terme	104
Tableau 3	Estimations du risque de cancer lié à l'exposition à l'éthylènthiourée en milieu professionnel	107
Tableau 4	Délais de sécurité pour les activités menées après l'application de produits à usage commercial contenant du métirame	109
Tableau 5	Marges d'exposition à l'éthylènthiourée pour les activités menées après l'application de produits à usage commercial contenant du métirame	110
Tableau 6	Risque de cancer lié à l'éthylènthiourée pour les travailleurs après l'application.....	111
Annexe VI	Estimation du risque d'exposition au métirame par le régime alimentaire	113
Tableau 1	Estimation du risque d'exposition aiguë et chronique au métirame par le régime alimentaire	113
Tableau 2	Estimation du risque d'exposition aiguë et chronique à l'éthylènthiourée par le régime alimentaire.....	113
Tableau 3	Estimation du risque de cancer lié à l'exposition à l'éthylènthiourée par le régime alimentaire	114
Annexe VII	Sommaire de la chimie des résidus dans les aliments	115
Tableau 2	Sommaire des méthodes d'analyse	120
Tableau 3	Sommaire des données sur la stabilité à l'entreposage du métirame et de l'éthylènthiourée.....	122
Tableau 4	Résidus de métirame et d'ETU dans les denrées d'origine végétale	124
Tableau 5	Facteurs de transformation du métirame et de l'éthylènthiourée dérivés d'essais sur le terrain.....	130
Tableau 6	Facteurs de transformation commerciale du métirame et de l'éthylènthiourée	131
Annexe VIII	Renseignements supplémentaires sur les limites maximales de résidus – Conjoncture internationale et incidences commerciales.....	133

Tableau 1	Écarts entre les limites maximales de résidus fixées au Canada et à l'étranger	133
Annexe IX	Évaluation environnementale.....	137
Tableau 1	Devenir et comportement dans l'environnement	137
Tableau 2	Toxicité pour les espèces non ciblées	142
Tableau 3	Évaluation préliminaire des risques pour les espèces terrestres non ciblées autres que les oiseaux	150
Tableau 4	Évaluation préalable des risques pour les oiseaux et les mammifères à l'aide des valeurs maximales de Kenaga	151
Tableau 5	Évaluation préalable des risques pour les organismes aquatiques non ciblés.....	152
Tableau 6	Évaluation approfondie des risques pour les oiseaux et les mammifères à l'aide des valeurs maximales de Kenaga.....	152
Tableau 7	Fenêtres temporelles pour les risques chroniques liés à la présence de résidus de métirame sur la nourriture consommée par les oiseaux et les mammifères d'après les résidus maximaux et moyens établis par Kenaga	155
Tableau 8	Évaluation approfondie des risques pour les organismes aquatiques non ciblés à partir du pourcentage de dépôt des applications à la suite de la dérive de pulvérisation	155
Tableau 9	Comparaison des quotients de risque provenant de l'évaluation approfondie des risques selon les doses d'application actuellement homologuées et des doses d'application recommandées par l'EPA.....	156
Tableau 10	Considérations relatives à la Politique de gestion des substances toxiques : comparaison avec les critères définissant les substances de la voie 1	157
Annexe X	Données de surveillance	159
Tableau 1	Sommaire des études et des données de surveillance accessibles.....	160
Tableau 2	Modélisations de niveaux I et II des concentrations estimées dans l'environnement pour les résidus d'ETU dans des sources potentielles d'eau potable	161
Liste des références	163

Aperçu

Projet de décision de réévaluation concernant le métirame

À la suite de la réévaluation du fongicide métirame, l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) de Santé Canada propose, en vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires* et de ses règlements d'application, l'élimination graduelle des utilisations du métirame au Canada.

D'après une évaluation des renseignements scientifiques à sa disposition, l'ARLA juge que, dans les conditions d'utilisation actuelles, les risques que pose le métirame pour la santé humaine et l'environnement tels qu'ils ont été estimés ne respectent pas les normes en vigueur. L'évaluation décrite dans le présent document a révélé des risques d'exposition par le régime alimentaire (consommation de nourriture et d'eau potable) pour la population générale, des risques d'exposition pour les travailleurs après le traitement ainsi que des risques pour l'environnement. À l'heure actuelle, l'évaluation des risques justifie une élimination graduelle du métirame et de toutes ses utilisations, c'est-à-dire sur les pommes, les asperges, le céleri, les légumes-racines et les légumes-tubercules (comme les carottes, les betteraves à sucre et les pommes de terre), le raisin et les tomates. De plus, l'ARLA propose l'application de mesures supplémentaires de réduction des risques pendant la période d'élimination graduelle du métirame.

Une consultation avec le titulaire d'homologation pendant le processus de réévaluation a mené à l'abandon de l'utilisation de deux produits contenant du métirame sous forme de poudre, l'un pour le traitement du feuillage des plants de pommes de terre, de tomates, de céleri et de raisin et l'autre pour le traitement des plantons de pommes de terre, pour lutter contre la pourriture des semenceaux et contre la gale commune transmise par les semences. Ces deux produits ne sont plus appuyés par le titulaire du produit technique, et leurs utilisations n'ont pas été prises en compte dans l'évaluation des risques. D'autres modifications doivent être apportées au profil d'emploi pour éliminer les préoccupations soulevées en ce qui concerne les risques liés aux utilisations actuellement homologuées au Canada.

L'ARLA demande au public et aux parties intéressées de lui transmettre tout renseignement pouvant être utilisé pour approfondir les évaluations des risques en milieu professionnel, par le régime alimentaire et pour l'environnement, ou encore pour réduire ces risques. Pendant la période de consultation, le titulaire peut fournir des données complémentaires et proposer des modifications au profil d'emploi qui sont susceptibles de répondre aux préoccupations concernant les risques. Si les données scientifiques complémentaires ou les modifications au profil d'emploi ne permettent pas d'éliminer les risques préoccupants, les utilisations du métirame seront graduellement éliminées.

Dans le cadre de son programme de réévaluation, Santé Canada évalue les risques que peuvent présenter les produits antiparasitaires ainsi que leur valeur afin de garantir qu'ils sont conformes aux normes en vigueur établies dans le but de protéger la santé humaine et l'environnement. La Directive d'homologation DIR2001-03, *Programme de réévaluation de l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire*, décrit les activités de réévaluation et la structure du

programme. La réévaluation repose sur les données fournies par les titulaires, sur des rapports scientifiques publiés, sur des renseignements d'autres agences de réglementation et sur tous les autres renseignements pertinents à la disposition de l'ARLA.

Ce projet vise toutes les préparations commerciales contenant du métirame qui sont homologuées au Canada. L'ARLA prendra en compte les renseignements reçus au cours de la période de consultation et elle rendra une décision définitive au sujet de l'élimination graduelle du métirame lorsqu'elle aura terminé son évaluation.

Le présent Projet de décision de réévaluation est un document de consultation¹ qui résume les résultats de l'évaluation scientifique du métirame et les raisons à l'origine de la décision proposée.

Le document comprend deux parties : l'aperçu, qui décrit le processus réglementaire et les points importants de l'évaluation, et l'évaluation scientifique, qui présente des renseignements techniques détaillés sur l'évaluation du métirame relativement à la santé humaine, à l'environnement et à la valeur du produit.

L'ARLA acceptera les commentaires écrits au sujet du présent projet de décision pendant 45 jours à compter de sa date de publication. Veuillez faire parvenir tout commentaire aux Publications, dont les coordonnées se trouvent en page couverture.

Fondements de la décision de réévaluation de Santé Canada

L'objectif premier de la *Loi sur les produits antiparasitaires* est de prévenir les risques inacceptables que présente l'utilisation des produits antiparasitaires pour les personnes et l'environnement. L'ARLA considère que les risques sanitaires ou environnementaux sont acceptables² s'il existe une certitude raisonnable qu'aucun dommage à la santé humaine, aux générations futures ou à l'environnement ne résultera de l'exposition au produit en question ou de l'utilisation de celui-ci, compte tenu des conditions d'homologation proposées. La Loi exige aussi que les produits aient une valeur³ lorsqu'ils sont utilisés conformément au mode d'emploi figurant sur leur étiquette respective. Ces conditions d'homologation peuvent inclure l'ajout de mises en garde particulières sur l'étiquette d'un produit en vue de réduire davantage les risques.

Pour en arriver à une décision, l'ARLA se fonde sur des politiques et des méthodes d'évaluation des risques qui sont modernes et rigoureuses. Ces méthodes tiennent compte des caractéristiques uniques des sous-populations humaines sensibles (par exemple, les enfants) et des organismes sensibles dans l'environnement (par exemple, ceux qui sont les plus sensibles aux contaminants

¹ « Énoncé de consultation » selon le paragraphe 28(2) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

² « Risques acceptables » selon la définition du paragraphe 2(2) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

³ « Valeur » selon la définition du paragraphe 2(1) de la *Loi sur les produits antiparasitaires* : « L'apport réel ou potentiel d'un produit dans la lutte antiparasitaire, compte tenu des conditions d'homologation proposées ou fixées, notamment en fonction : a) de son efficacité; b) des conséquences de son utilisation sur l'hôte du parasite sur lequel le produit est destiné à être utilisé; c) des conséquences de son utilisation sur l'économie et la société de même que ses avantages pour la santé, la sécurité et l'environnement. »

de l'environnement). Ces méthodes et ces politiques consistent également à examiner la nature des effets observés et à évaluer les incertitudes liées aux prévisions concernant les répercussions de l'utilisation des pesticides. Pour en savoir davantage sur la façon dont l'ARLA réglemente les pesticides, sur le processus d'évaluation et sur les programmes de réduction des risques, veuillez consulter la section Pesticides et lutte antiparasitaire du site Web de Santé Canada à www.santecanada.gc.ca/arla.

Avant de rendre une décision concernant la réévaluation du métirame, l'ARLA examinera tous les commentaires reçus du public en réponse au présent document de consultation⁴. Elle publiera ensuite un document de décision de réévaluation⁵ à l'égard du métirame, dans lequel elle présentera sa décision, les raisons qui la justifient, un résumé des commentaires formulés au sujet du Projet de décision de réévaluation et sa réponse à ces commentaires.

Pour obtenir des précisions sur les renseignements exposés dans cet aperçu, veuillez consulter le volet de l'évaluation scientifique du présent document de consultation.

Qu'est-ce que le métirame

Le métirame est un fongicide préventif de contact à large spectre qui appartient à la famille des éthylènebis(dithiocarbamates). Il agit par contact à des sites multiples et il appartient au groupe M3 de la classification des fongicides selon leur mode d'action aux fins de la gestion de la résistance. Le métirame est utilisé pour lutter contre de nombreuses espèces de champignons pathogènes dans diverses cultures en milieu terrestre destinées à la consommation humaine, dont :

- les pommes;
- les asperges;
- le céleri, les légumes-racines et les légumes-tubercules (carottes, betteraves à sucre et pommes de terre, y compris le traitement des plantons de pommes de terre);
- le raisin;
- les tomates.

Le métirame est un fongicide dont l'utilisation est réservée aux agriculteurs, aux travailleurs agricoles et aux spécialistes de la lutte antiparasitaire. Il est utilisé comme traitement des plantons des pommes de terre ou appliqué sur le feuillage des cultures par voie terrestre avec des pulvérisateurs classiques ou par voie aérienne sur les pommes de terre seulement. Aucune utilisation du métirame en milieu résidentiel n'est homologuée au Canada.

⁴ « Énoncé de consultation » selon le paragraphe 28(2) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

⁵ « Énoncé de décision » selon le paragraphe 28(5) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

Considérations relatives à la santé

Les utilisations approuvées du métirame peuvent-elles nuire à la santé humaine?

On a relevé des risques préoccupants liés à l'exposition au métirame et à l'un de ses métabolites, l'éthylènthiourée, par voie alimentaire, ainsi que des risques préoccupants pour les travailleurs exposés au métirame après le traitement.

Le métirame est un fongicide à large spectre qui appartient à la famille des éthylènebis (dithiocarbamates), comme le mancozèbe, le manèbe, le zinèbe et le nabame. Dans le corps des organismes vivants et dans l'environnement, sa métabolisation génère un produit de dégradation commun chez les fongicides de type éthylènebis(dithiocarbamates), l'éthylènthiourée.

Une exposition au métirame peut survenir par le régime alimentaire, pendant la manipulation du produit ou en entrant dans un site traité. De manière similaire, une personne peut être exposée à l'éthylènthiourée par le régime alimentaire et lorsqu'elle manipule le produit ou pénètre dans un site traité avec un fongicide du groupe des éthylènebis(dithiocarbamates). Au cours de l'évaluation des risques pour la santé, l'ARLA tient compte de deux facteurs déterminants : la dose n'ayant aucun effet sur la santé et la dose à laquelle les gens sont susceptibles d'être exposés. Les doses utilisées pour évaluer les risques sont déterminées de façon à protéger les populations humaines les plus sensibles (par exemple, les mères qui allaitent et les enfants).

Les études toxicologiques effectuées sur des animaux de laboratoire décrivent les effets potentiels sur la santé de divers degrés d'exposition à un produit chimique donné et déterminent les doses auxquelles aucun effet n'est observé.

Le métirame est faiblement toxique en doses aiguës par voie orale chez les souris et les rats, faiblement toxique par voie cutanée et par inhalation chez les rats, et il n'est pas irritant pour la peau et les yeux chez les lapins. Le métirame est un sensibilisant cutané pour les cobayes.

Chez les souris, les hamsters et les rats, l'éthylènthiourée est faiblement à modérément toxique en doses aiguës par voie orale pour les femelles gravides ou non. Elle est faiblement toxique en doses aiguës par voie cutanée et par inhalation chez les lapins et les rats, respectivement, et elle n'est pas irritante pour la peau et les yeux chez les lapins. L'éthylènthiourée est également un sensibilisant cutané pour les cobayes.

En ce qui concerne le métirame, les critères d'effet traduisant la plus grande sensibilité étaient des effets au niveau de la thyroïde et du système nerveux. Chez les rates gravides, on a noté une augmentation des pertes post-implantation en présence d'effets toxiques chez les mères (effets sur le poids corporel).

Pour ce qui est de l'éthylènthiourée, les critères d'effet traduisant la plus grande sensibilité chez les animaux de laboratoire étaient des effets sur le plan du développement ainsi que des effets sur le foie et la thyroïde. D'après les études complémentaires de toxicité sur le plan de la reproduction, la thyroïde était le principal organe cible chez les rats et les souris adultes, et le principal effet chez les jeunes était une diminution du taux de survie. L'exposition par voie orale

et par voie cutanée a entraîné des effets toxiques sur le plan du développement, les rats étant l'espèce la plus sensible de ce point de vue. Après exposition par voie cutanée les jours 12 et 13 de la gestation, on a constaté des malformations marquées du squelette chez tous les fœtus de rat, et ce, à des doses non toxiques pour les mères. Même si les effets toxiques sur la thyroïde chez les mères sont souvent associés à des effets sur le plan du développement, ce possible mode d'action à médiation thyroïdienne n'était pas applicable aux effets sur le plan du développement découlant de l'exposition aiguë, car l'éthylèthiourée agit directement comme une toxine chez les rats en développement. Dans les études publiées, il n'est question d'aucun effet sur le plan du développement chez les hamsters ou les cobayes. Chez les souris, le seul effet sur le plan du développement est une augmentation de l'incidence de côtes surnuméraires. Chez les chats, on a constaté des malformations chez les jeunes à des doses également toxiques pour les mères. La différence de sensibilité observée chez les rats pourrait être attribuable à la façon dont ils métabolisent l'éthylèthiourée par rapport aux souris, aux lapins, aux hamsters, aux cobayes et aux chats.

Les risques de cancer que pose le métirame sont préoccupants parce que la métabolisation de ce produit donne de l'éthylèthiourée. Il a été démontré que l'éthylèthiourée cause le cancer de la thyroïde chez les souris comme chez les rats, et le cancer du foie chez les souris femelles. Les données tirées des essais sur la mutagénicité de l'éthylèthiourée ont donné des résultats positifs et négatifs. La valeur des données probantes indique que le métirame n'est pas génotoxique.

L'évaluation des risques compare les doses auxquelles les humains sont exposés avec les doses auxquelles des effets ont été constatés chez les animaux de laboratoire.

Résidus dans les aliments et l'eau

Les risques liés à la consommation d'aliments et d'eau sont préoccupants.

Les risques liés à l'exposition chronique au métirame par le régime alimentaire ainsi que les risques de cancer associés à l'exposition à l'éthylèthiourée par le régime alimentaire sont préoccupants.

Les doses de référence déterminent les doses auxquelles une personne peut être exposée au cours d'une seule journée (exposition aiguë) ou d'une vie entière (exposition chronique), sans que cela n'ait d'effets néfastes sur sa santé. En règle générale, l'exposition par le régime alimentaire provenant de la consommation d'aliments et d'eau est acceptable si elle est inférieure à 100 % de la dose aiguë de référence (DARf) ou de la dose chronique de référence (c'est-à-dire la dose journalière admissible ou DJA). La DJA est une estimation du degré d'exposition quotidienne à des résidus de pesticide qui, pendant une vie entière, ne devraient avoir aucun effet nocif important.

On a estimé l'exposition par le régime alimentaire au métirame et à l'éthylèthiourée, l'un de ses métabolites. Comme il ne devrait pas y avoir de métirame dans l'eau potable, l'évaluation relative au métirame comprend des estimations des risques chroniques et aigus liés à la consommation d'aliments seulement, tandis que l'évaluation relative à l'éthylèthiourée

englobe des estimations des risques aigus et chroniques liés à la consommation d'aliments et d'eau. En outre, on a effectué une évaluation des risques de cancer associés à l'exposition à l'éthylènthiourée par la consommation d'aliments et d'eau potable.

Risques liés à l'exposition au métirame par le régime alimentaire

L'exposition chronique au métirame par la consommation d'aliments représente 8 à 128 % de la DJA, selon les sous-populations, la valeur la plus élevée étant associée aux enfants âgés de 1 à 2 ans, ce qui est donc préoccupant. L'exposition aiguë au métirame par la consommation d'aliments représente 88 % de la DARf (95^e centile) pour les femmes âgées de 13 à 49 ans, et elle n'est pas préoccupante.

Risques liés à l'exposition à l'éthylènthiourée par le régime alimentaire

Au cours de la réévaluation, il a été conclu que l'éthylènthiourée est un résidu préoccupant du point de vue toxicologique. Par conséquent, on a défini des critères d'effet toxicologique pour ce métabolite, et on a effectué une évaluation distincte des risques liés à l'exposition aiguë et chronique par voie alimentaire ainsi que des risques de cancer associés à l'exposition par voie alimentaire.

L'exposition chronique à l'éthylènthiourée par la consommation d'aliments seulement représente 13 à 92 % de la DJA pour les différentes sous-populations, et elle n'est pas préoccupante. Cependant, l'exposition chronique globale (par la consommation d'aliments et d'eau) à l'éthylènthiourée représente 21 à 107 % de la DJA, l'exposition la plus forte étant associée aux enfants de 1 à 2 ans. L'exposition aiguë à l'éthylènthiourée par la consommation d'aliments seulement représente 47 % de la DARf, et l'exposition aiguë globale (par la consommation d'aliments et d'eau) à l'éthylènthiourée représente 56 % de la DARf (95^e centile) pour les femmes âgées de 13 à 49 ans, valeurs qui ne sont pas préoccupantes.

Les risques de cancer associés à l'exposition par le régime alimentaire à l'éthylènthiourée sont de 9×10^{-6} (consommation d'aliments seulement) et de 12×10^{-6} (consommation d'aliments et d'eau); ils sont donc préoccupants. Un risque de cancer à vie inférieur à 1×10^{-6} (1 sur 1 million) n'indique habituellement pas un risque inacceptable pour la population générale lorsque l'exposition est associée aux résidus de pesticides dans ou sur les aliments, et pour les personnes exposées de manière involontaire par d'autres voies. Pour en savoir davantage sur la façon dont les risques de cancer associés aux pesticides sont évalués, veuillez consulter le Document de principes SPN2000-01, *Cadre décisionnel pour l'évaluation et la gestion des risques à l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire*.

Risques professionnels liés à la manipulation du métirame

Les risques professionnels ne sont pas préoccupants lorsque les mesures de protection sont appliquées.

D'après les précautions et le mode d'emploi figurant sur l'étiquette originale examinée au cours de la réévaluation, les risques liés au mélange, au chargement et à l'application du produit n'atteignent pas la marge d'exposition cible, et l'ARLA les juge préoccupants. Des mesures de réduction des risques sont nécessaires pour réduire l'exposition possible et protéger la santé des travailleurs, comme le port d'un équipement de protection individuelle supplémentaire, la mise en place de mesures techniques de protection et l'imposition de restrictions quant à la quantité de produit manipulée par jour.

Risques professionnels liés à l'exposition après traitement

Les risques d'exposition après traitement sont préoccupants.

L'évaluation des risques professionnels après traitement tient compte de l'exposition des travailleurs agricoles qui retournent sur des sites traités pour y effectuer leurs tâches. Selon le profil d'emploi actuel et les scénarios en milieu agricole étudiés dans le cadre de la réévaluation, les risques encourus par les travailleurs qui, après le traitement, exécutent des tâches telles que l'éclaircissage, l'élagage et la récolte de la plupart des cultures ne répondent pas aux normes en vigueur et sont préoccupants. Il faudrait prolonger le délai de sécurité après traitement à titre de mesure de protection des risques pour les travailleurs. Cependant, comme la plupart des délais de sécurité proposés ne sont pas considérés, d'un point de vue agronomique, comme étant praticables, cette solution n'est peut-être pas une mesure envisageable pour réduire les risques.

Considérations relatives à l'environnement

Qu'arrive-t-il lorsque le métirame entre dans l'environnement?

Il est possible que le métirame pose des risques pour les oiseaux, les petits mammifères sauvages et les organismes aquatiques; des mesures de réduction des risques doivent donc être appliquées.

Le métirame pénètre dans les milieux terrestres et aquatiques à la suite de son application comme fongicide sur les cultures de pommiers, de pommes de terre, de raisin, etc. Dans l'environnement, il est rapidement transformé par des réactions chimiques avec l'eau (hydrolyse) qui génèrent une série de produits de transformation désignés sous le nom de complexe de métirame. Le principal produit de transformation dans ce complexe est l'éthyléthiourée, qui peut ensuite se transformer plus lentement que son composé d'origine, le métirame. La plupart des constituants chimiques formant le complexe se fixent sur les particules du sol et des sédiments, et aucune phototransformation n'est prévue sur le sol ou dans l'eau.

La biotransformation par les microorganismes est la principale voie de transformation du complexe de métirame, qui libère ainsi des produits de transformation dans l'environnement, dont l'éthylènthiourée. Des fractions significatives du complexe demeurent liées aux particules de sol et de sédiments, formant des résidus non extractibles peu susceptibles de libérer des quantités importantes de résidus d'éthylènthiourée dans l'environnement. Le complexe de métirame est considéré comme non persistant dans le sol, et comme modérément persistant dans les milieux aquatiques.

L'éthylènthiourée est le produit de transformation commun au métirame et aux autres pesticides de type éthylènebis(dithiocarbamates), comme le mancozèbe, le manèbe et le nabame. Elle n'est pas destinée à la lutte antiparasitaire comme les véritables pesticides. L'éthylènthiourée se forme par l'intermédiaire de réactions chimiques dans l'eau, sous l'effet de la lumière et sous l'effet des microorganismes après l'application de métirame dans l'environnement.

L'éthylènthiourée subit une décomposition rapide par les microorganismes dans le sol, mais la vitesse du phénomène dépend du taux d'humidité dans le sol, et la molécule pourrait être légèrement à modérément persistante dans le sol. En général, l'éthylènthiourée ne se lie pas fortement aux particules du sol, et sa mobilité dans celui-ci est élevée à très élevée; par conséquent, elle pourrait atteindre les eaux de surface et les eaux souterraines. Les données de surveillance des eaux au Canada ont confirmé la présence d'éthylènthiourée dans les eaux de surface, mais pas dans les eaux souterraines.

La mobilité du complexe de métirame en milieu naturel est généralement limitée à cause de sa forte tendance à s'adsorber sur l'argile et les matières organiques des sols, contrairement à l'éthylènthiourée, qui est très soluble dans l'eau, mobile dans le sol, et qui peut atteindre les eaux souterraines par lessivage et les eaux de surface par ruissellement. Les résidus du complexe de métirame sont peu susceptibles de se volatiliser à partir des surfaces sèches ou humides. Le complexe de métirame ne devrait pas se bioaccumuler dans les organismes. L'éthylènthiourée pourrait passer dans l'air étant donné sa pression de vapeur élevée; cependant, si elle atteint l'air, il est peu probable qu'elle y soit persistante (demi-vie entre moins de 2 heures et 9 jours). L'éthylènthiourée est peu susceptible de se bioaccumuler dans le biote.

Le métirame pose un risque pour les arthropodes utiles, les oiseaux, les petits mammifères sauvages et les organismes aquatiques. Les petits mammifères sauvages et les oiseaux pourraient subir des effets néfastes sur le plan de la reproduction s'ils consomment des aliments contaminés sur le site traité ou des aliments contaminés par la dérive de pulvérisation. Les résidus de métirame provenant de la dérive de pulvérisation et du ruissellement pourraient aussi poser un risque pour les organismes aquatiques. Les risques d'effets néfastes découlant de l'exposition au métirame sont négligeables pour les lombrics et les abeilles.

Considérations relatives à la valeur

Quelle est la valeur du métirame?

Le métirame élimine une vaste gamme de maladies fongiques ayant une incidence économique importante dans diverses grandes cultures.

Le métirame est homologué au Canada pour le traitement de plusieurs cultures à grande échelle et cultures de verger contre un certain nombre de maladies causées par des champignons, notamment les maladies fongiques qui touchent des plantes revêtant une importance économique : le mildiou de la vigne causée par *Plasmopara viticola*, la tavelure du pommier causée par *Venturia inaequalis*, l'alternariose (*Alternaria solani*) et le mildiou (*Phytophthora infestans*) sur les tomates et les pommes de terre, et la rouille de l'asperge causée par *Puccinia asparagi*. Son utilisation sur les plantons de pommes de terre contre la gale commune transmise par les semences et la pourriture des semenceaux n'est plus appuyée par le titulaire. Le métirame est surtout utilisé en traitement foliaire contre la tavelure du pommier, l'alternariose et le mildiou sur les pommes de terre ainsi que la rouille de l'asperge.

Le métirame est un outil précieux pour la gestion de la résistance dans le cadre d'un programme de lutte antiparasitaire intégrée.

Le métirame est un fongicide utilisé au Canada depuis les années 1960 sur les cultures à grande échelle et les cultures de verger. Il supprime les pathogènes cibles par contact direct, et il peut servir de traitement préventif. À ce jour, aucun cas d'acquisition d'une résistance à ce fongicide chez les phytopathogènes n'a été signalé au Canada. Le métirame a un mode d'action multisite et, par conséquent, les champignons pathogènes n'ont pas tendance à développer une résistance à ce produit. Cette propriété fait du métirame un outil précieux pour la gestion de la résistance dans le cadre d'un programme de lutte antiparasitaire intégrée; il est utilisé comme fongicide en alternance avec différents produits ou en mélange en cuve avec d'autres fongicides dont le mode d'action s'exerce à un seul site, et pour lesquels le risque d'acquisition d'une résistance est élevé. Le métirame prolonge donc la vie utile des fongicides ayant un mode d'action à site unique qui sont homologués pour des usages similaires.

Étant donné que le mode d'action du métirame s'exerce à de multiples sites, que ce fongicide est compatible avec d'autres produits, qu'il possède une capacité de redistribution et que son coût de revient par traitement est plus bas que celui d'autres fongicides systémiques, le métirame est devenu l'un des produits chimiques les plus abondamment utilisés dans le cadre des programmes de lutte antiparasitaire intégrée visant les pommes et les pommes de terre. Le métirame est également le seul fongicide de type éthylènebis(dithiocarbamates) à être homologué au Canada pour la suppression de la rouille de l'asperge depuis que l'homologation du zinèbe a expiré, le 31 décembre 2010. Par conséquent, le métirame est important dans la production d'asperges, de pommes et de pommes de terre au Canada.

Mesures de réduction des risques proposées

L'étiquette apposée sur le contenant des produits antiparasitaires homologués fournit un mode d'emploi précis qui comprend notamment des mesures de réduction des risques visant à protéger la santé humaine et l'environnement. Les utilisateurs sont tenus par la Loi de s'y conformer.

D'après les données dont on dispose et les évaluations actuelles qui indiquent l'existence de risques pour la santé et l'environnement, Santé Canada propose l'élimination graduelle de toutes les utilisations du métirame. Pendant la période d'élimination graduelle, l'ARLA propose que soient appliquées d'autres mesures de réduction des risques, comme il est expliqué à la section 9.1 de l'évaluation scientifique du présent Projet de décision de réévaluation.

Mesures supplémentaires de réduction des risques

Santé humaine

Pour protéger les préposés au mélange, au chargement et à l'application :

- port d'une couche supplémentaire de vêtements protecteurs : combinaison de travail par-dessus un vêtement à manches longues et un pantalon long, avec des gants résistant aux produits chimiques;
- mise en place de mesures techniques de protection : mélange et chargement à couvert (par exemple, emballages hydrosolubles), cabine fermée pour l'application à l'aide d'un pulvérisateur pneumatique sur les pommiers et la vigne, et cabine ouverte avec respirateur pour l'application à l'aide d'une rampe de pulvérisation sur les asperges, le céleri, les tomates, les carottes, les betteraves à sucre et les pommes de terre;
- imposition de restrictions quant à la quantité manipulée par jour : pommiers (pulvérisateur pneumatique, 45 kg matière active/jour); betteraves à sucre, pommes de terre (rampe de pulvérisation, 125 kg matière active/jour); pommes de terre (application par voie aérienne, 195 kg matière active/jour).

Pour protéger les travailleurs après l'application du produit :

- prolongation des délais de sécurité après traitement selon la tâche.

Pour réduire le risque global découlant de l'utilisation de plusieurs pesticides de type éthylènebis(dithiocarbamates) :

- ajout d'énoncés sur l'étiquette du produit pour limiter les applications de mancozèbe et de métirame de manière à ce que la quantité totale de matière active ne dépasse pas la quantité maximale permise par saison pour le mancozèbe et le métirame.

Environnement

Pour réduire les rejets de métirame dans l'environnement et protéger les habitats :

- ajout de mises en garde sur l'étiquette du produit et d'un énoncé relatif aux zones tampons à respecter pour limiter le ruissellement et protéger les espèces aquatiques non ciblées;
- ajout d'un énoncé avertissant l'utilisateur que le métirame peut contaminer les eaux souterraines sous l'effet du lessivage de l'éthylènthiourée, surtout en présence d'un sol perméable ou d'une nappe aquifère peu profonde;
- réduction des doses maximales d'application et du nombre d'applications par année afin de mieux protéger les organismes aquatiques et terrestres non ciblés.

Autres renseignements scientifiques demandés

D'après les données dont on dispose et les évaluations actuelles qui indiquent l'existence de risques pour la santé et l'environnement, Santé Canada propose l'élimination graduelle de toutes les utilisations du métirame.

Pendant la période de consultation, le titulaire peut fournir des données complémentaires et proposer des modifications au profil d'emploi qui sont susceptibles de répondre aux préoccupations concernant les risques. À la section 9.2 du présent Projet de décision de réévaluation, l'ARLA fournit une description des données qui permettraient d'approfondir l'évaluation des risques liés au métirame.

Prochaines étapes

Santé Canada propose l'élimination graduelle de toutes les utilisations du métirame au Canada. Pendant la transition, il est proposé d'appliquer des mesures supplémentaires afin de réduire les risques relevés pendant l'évaluation.

Au cours de la période de consultation, le titulaire peut fournir des données complémentaires et proposer des modifications au profil d'emploi qui sont susceptibles de répondre aux préoccupations concernant les risques. Si les données scientifiques complémentaires ou les modifications au profil d'emploi ne permettent pas d'écarter les risques préoccupants, les utilisations du métirame qui présentent des préoccupations seront graduellement éliminées.

Avant d'arrêter une décision de réévaluation au sujet du métirame, l'ARLA de Santé Canada examinera tous les commentaires reçus du public en réponse au présent document de consultation. L'ARLA publiera ensuite un document de décision de réévaluation à l'égard du métirame, dans lequel elle présentera sa décision, les raisons qui la justifient, un résumé des commentaires formulés au sujet du Projet de décision de réévaluation et sa réponse à ces commentaires.

Évaluation scientifique

1.0 Introduction

Le métirame est un fongicide préventif à large spectre dont le mode d'action s'exerce à des sites multiples; il appartient au groupe M3 de la classification des fongicides selon leur mode d'action aux fins de la gestion de la résistance. Il fait partie des fongicides de type éthylènebis (dithiocarbamates) (EBDC), comme les matières actives (m.a.) mancozèbe, manèbe, zinèbe et nabame. Parmi celles-ci, le manèbe a été abandonné de manière volontaire par le titulaire d'homologation du produit technique au Canada, et le nabame n'est pas homologué pour des usages sur des produits destinés à la consommation humaine. Le zinèbe n'est plus homologué au Canada.

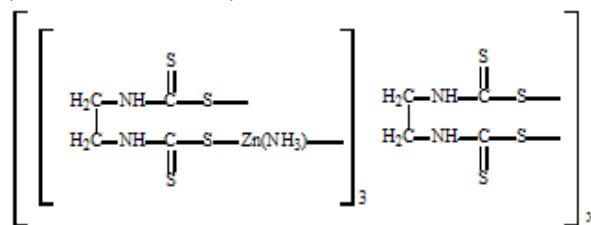
Après l'annonce de la réévaluation du métirame par l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) dans la Note de réévaluation REV2005-04, *Programme de réévaluation de l'ARLA (avril 2005 à juin 2009)*, BASF Canada, titulaire d'homologation de la matière active de qualité technique et principal fournisseur de données au Canada, a fait connaître son intention de continuer à appuyer toutes les utilisations figurant sur l'étiquette de la préparation à usage commercial, à savoir le fongicide sous forme de granulés hydrodispersibles Polyram DF (numéro d'homologation 20087). Le titulaire ne soutient plus le fongicide Polyram 16 (numéro d'homologation 22029), une préparation sous forme de poudre appliquée sur le feuillage des pommes de terre, des tomates, du céleri et du raisin, ainsi que le traitement fongicide en poudre pour les plantons Polyram 16D (numéro d'homologation 25867), appliqué sur les plantons de pommes de terre pour lutter contre la pourriture des semenceaux et la gale commune transmise par les semences. Au Canada, le fongicide Polyram 16 n'est plus homologué, et le traitement pour plantons Polyram 16D ne sera plus offert à partir du 31 décembre 2013.

2.0 Propriétés et utilisations de la matière active de qualité technique

2.1 Description de la matière active de qualité technique

Nom commun	Métirame
Utilité	Fongicide
Famille chimique	Éthylènedithiocarbamates
Nom chimique	
1 Union internationale de chimie pure et appliqué	Éthylènebis(dithiocarbamate) d'ammoniacate de zinc - poly[éthylènebis(disulfure de thiourame)]
2 Chemical Abstracts Service (CAS)	Métirame
Numéro de registre CAS	9006-42-2

Formule moléculaire
Formule développée



Masse moléculaire

(1 088,6)_x

Pureté de la matière active de qualité technique

89,0 %

Numéro d'homologation

20084

Compte tenu du procédé de fabrication, on ne s'attend pas à ce que des impuretés préoccupantes pour la santé humaine ou pour l'environnement telles qu'elles sont définies dans la *Gazette du Canada*, Partie II, volume 142, n° 13, TR/2008-67 (25 juin 2008), y compris les substances de la voie 1 de la Politique de gestion des substances toxiques, soient présentes dans le produit.

2.2 Propriétés physico-chimiques de la matière active de qualité technique

Propriété	Résultat ¹
Pression de vapeur à 20 °C	< 0,010 mPa
Spectre d'absorption ultraviolet-visible	Pas d'absorption prévue à $\lambda > 300$ nm
Solubilité dans l'eau	Sans objet; quasi insoluble dans l'eau.
Coefficient de partage <i>n</i> -octanol-eau	log P = 0,3 (à pH 7)
Constante de dissociation	Sans objet; aucun groupe dissociable présent.

¹ Valeurs tirées du e-Pesticide Manual, version 3.1 (2004)

2.3 Description des utilisations homologuées du métirame

Tous les produits contenant du métirame homologués au Canada en vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires* sont énumérés à l'annexe I. L'annexe II indique toutes les utilisations pour lesquelles le métirame est actuellement homologué et si ces utilisations sont appuyées par le titulaire. Seules les utilisations appuyées par le titulaire ont été prises en compte dans l'évaluation des risques que pose le métirame pour la santé et pour l'environnement. Les utilisations du métirame appartiennent aux catégories suivantes : cultures en milieu terrestre destinées à la consommation animale; cultures en milieu terrestre destinées à la consommation humaine.

3.0 Effets sur la santé humaine et animale

Les études toxicologiques effectuées sur des animaux de laboratoire décrivent les effets potentiels sur la santé de divers degrés d'exposition à un produit chimique donné et déterminent les doses auxquelles aucun effet n'est observé. À moins de preuve du contraire, on suppose que les effets observés chez les animaux s'appliquent aux humains, et que les humains sont plus sensibles aux effets d'un produit chimique donné que la plus sensible des espèces animales.

3.1 Sommaire toxicologique

Métirame

La base de données toxicologiques sur le métirame ne comprenait pas d'études sur la neurotoxicité aiguë et sur la neurotoxicité sur le plan du développement ainsi qu'une étude adéquate de la toxicité sur le plan de la reproduction sur deux générations et une étude de la toxicité sur le plan du développement chez le lapin. On a cependant utilisé les données accessibles sur la toxicité (tableaux 1 et 2 de l'annexe IV) pour sélectionner des critères d'effet applicables à l'évaluation des risques liés à l'exposition par le régime alimentaire et par d'autres voies (tableaux 2 et 3 de l'annexe IV). Des études publiées ont également été incorporées à l'évaluation des risques. Les estimations actuelles des risques pourraient être approfondies si d'autres données sur la toxicité étaient soumises.

Le métirame a été rapidement absorbé chez les rats ayant reçu de faibles doses aiguës ou répétées par voie orale. Les études indiquent que les processus menant à l'absorption du métirame dans le tube digestif deviennent saturés à des doses modérées à élevées, les concentrations plasmatiques maximales étant atteintes en 4 ou 6 heures. On a observé la présence de résidus principalement dans la thyroïde et les reins, en quantité plus importante chez les femelles. Les métabolites dans l'urine, la bile et les reins comprenaient de l'éthylènediamine (EDA), de la *N*-acétyl-EDA, de l'éthanolamine, de l'acide oxalique, de l'éthylèneurée (EU), de l'éthylènthiourée (ETU) et de l'éthylènebis(sulfure d'isothiocyanate) (EBIS). L'excrétion était presque complète (98 %) en 48 heures (54 à 78 % par les matières fécales, et 21 à 47 % par l'urine).

Pour les besoins de l'évaluation des risques, on a établi que le taux de conversion métabolique du composé d'origine, l'éthylènebis(dithiocarbamate) (EBDC), en ETU était de 7,5 % en poids (United States Environmental Protection Agency, 1989). Il s'agit d'une valeur moyenne pour tous les pesticides de type EBDC (mancozèbe, métirame, manèbe, zinèbe, nabame). D'après l'excrétion urinaire et biliaire de l'ETU dans les études sur la métabolisation chez le rat, environ 20 % de la dose d'EBDC administrée est convertie en ETU en moles. Pour exprimer la dose in vivo d'ETU en mg/kg poids corporel (p.c.), on a appliqué un facteur de correction fondé sur la masse moléculaire. Ce facteur de correction, soit 0,38, est le rapport entre la masse moléculaire de l'ETU (102 g/mol) et la masse moléculaire moyenne de tous les EBDC (270 g/mol). Ainsi, une dose de 100 mg d'EBDC administrée à un rat générerait une dose d'ETU in vivo de 7,5 mg.

Le métirame s'est montré peu toxique en doses aiguës par voie orale, par voie cutanée et par inhalation pour les souris et les rats. Il n'irrite pas les yeux ni la peau du lapin, mais c'est un sensibilisant cutané pour les cobayes.

Dans les études sur la toxicité à court terme par voie orale (souris, rats et chiens), la thyroïde était l'organe cible chez les animaux exposés au métirame, le chien étant l'espèce la plus sensible. Les effets sur la thyroïde comprenaient une augmentation du poids de la thyroïde, une baisse de la thyroxine et une hausse de la triiodothyronine. On a aussi observé une hypertrophie et une vacuolisation de l'épithélium folliculaire de la thyroïde qualifiées de minimes à légères. On a noté une diminution de la force de préhension des membres antérieurs et postérieurs, de l'ataxie et une réduction de la zone de myélinisation au niveau des nerfs sciatiques, cruraux et tibiaux dans une étude sur la neurotoxicité à court terme chez le rat.

Les études à court terme sur la toxicité par inhalation chez le rat ont révélé une diminution de la prise de p.c. et une augmentation des dépôts de pigments intra-alvéolaires ainsi que du poids moyen des poumons et de la trachée. On n'a constaté aucun effet sur la thyroïde chez les sujets exposés par inhalation.

Le métirame a donné des résultats négatifs pour ce qui est des mutations géniques dans le cadre des essais sur bactéries et des essais de mutation, avec et sans activation. Il a aussi donné des résultats négatifs dans les essais d'aberrations et de transformations chromosomiques structurales, et dans les essais de synthèse non programmée de l'ADN sur hépatocytes de rats. Dans un essai sur les échanges de chromatides sœurs sur cellules ovariennes de hamster chinois, le métirame a induit une augmentation des échanges de chromatides sœurs par rapport aux valeurs enregistrées chez les témoins, avec ou sans système d'activation exogène de souris et sans système d'activation exogène de rat. Cependant, l'ensemble des données probantes indique que le métirame n'est pas génotoxique.

On ne disposait d'aucune étude adéquate sur la toxicité chronique et l'oncogénicité du métirame. Cependant, comme l'ETU est un métabolite commun à tous les EBDC, on a jugé que l'évaluation du risque de cancer associé à l'ETU était appropriée pour évaluer le risque de cancer associé au métirame. Pour plus d'information, voir l'évaluation relative à l'ETU qui suit.

L'ensemble des données probantes tirées des études actuelles sur la toxicité chronique du métirame et de l'étude du National Toxicology Program des États-Unis sur l'ETU indiquent que les principaux organes touchés par les effets toxiques de l'ETU et du métirame sont la thyroïde, le foie et l'hypophyse. Même si les études sur la toxicité du métirame sont considérées comme complémentaires pour l'évaluation de la cancérogénicité et de la toxicité systémique (en raison de diverses lacunes), il est peu probable que de nouvelles études sur la toxicité chronique et l'oncogénicité fournissent des renseignements supplémentaires qui contribueraient de manière significative à l'évaluation de la toxicité chronique et du risque de cancer. Par conséquent, aucune nouvelle étude n'est exigée sur la toxicité chronique ou l'oncogénicité du métirame.

L'étude de la toxicité sur le plan de la reproduction chez le rat a été jugée complémentaire parce qu'elle ne comportait pas d'examen histologique des organes reproducteurs, parce que les résultats étaient très variables entre les trois générations, et parce que les jeunes de la génération F3 étaient infestés de nématodes. Dans l'étude de la toxicité sur le plan du développement chez le rat, on a observé des pertes post-implantation à une dose ayant causé une diminution du p.c. et de la prise de p.c. chez les mères. L'étude de la toxicité sur le plan du développement chez le lapin a elle aussi été considérée comme complémentaire parce qu'elle ne comportait pas d'examen détaillé de la tête des fœtus; aucune malformation flagrante n'a toutefois été observée.

Les signes de neurotoxicité notés dans les études à court terme chez le rat soulèvent des préoccupations sur le plan du développement. Par conséquent, une étude de la neurotoxicité sur le plan du développement est exigée. De plus, le titulaire doit présenter une étude de la neurotoxicité aiguë, une étude de la toxicité sur le plan du développement chez le lapin et une étude de la toxicité sur le plan de la reproduction pour deux générations de rats. Un facteur d'incertitude de 10 relatif à la base de données est appliqué pour l'évaluation des risques liés au métirame en raison de ces lacunes.

Épidémiologie

Le titulaire n'a soumis aucune étude épidémiologique sur le métirame. De plus, une recherche documentaire n'a permis de trouver aucune étude de ce type. Cependant, de possibles associations ont été signalées entre le manèbe, un EBDC qui n'est plus homologué au Canada, et la maladie de Parkinson. Le manèbe est du nabame avec du manganèse élémentaire, tandis que le métirame est du nabame avec du zinc et de l'éthylènebis(thiourame). Les effets neurologiques notés dans le cas du manèbe pourraient être attribuables à la teneur de manganèse, car de fortes concentrations de manganèse peuvent causer le manganisme (intoxication au manganèse), une maladie similaire à la maladie de Parkinson. Dans les études sur les animaux, l'administration simultanée de manèbe et de paraquat a accru les effets d'ordre neurologique chez les rats (Thiruchelvam *et al.*, 2000, 2002, 2003, 2005; Barlow *et al.*, 2003; Cicchetti *et al.*, 2005; Cory-Slechta *et al.*, 2004, 2005). Une étude cas témoin menée par Costello *et al.* (2009) a permis d'examiner la relation entre la maladie de Parkinson et l'exposition au paraquat et au manèbe en milieu résidentiel dans l'État de Californie, aux États-Unis. L'exposition combinée au manèbe et au paraquat entre 1974 et 1999 a été associée à un risque accru de maladie de Parkinson (rapport des cotes : 1,75; intervalle de confiance à 95 % : 1,13, 2,73). Cependant, cette augmentation était principalement attribuable à des expositions subies entre 1974 et 1989 (rapport des cotes = 2,14; intervalle de confiance à 95 % : 1,24, 3,68) puisque les expositions subies entre 1990 et 1999 n'étaient pas associées à un risque accru de maladie de Parkinson (rapport des cotes : 0,93; intervalle de confiance à 95 % : 0,45, 1,94). L'exposition au paraquat seul n'était pas associée à un risque accru de maladie de Parkinson, et on comptait trop peu de cas d'exposition au manèbe seulement pour effectuer une analyse significative. En effectuant un découpage par tranches d'âge, on a constaté que les sujets atteints de la maladie de Parkinson avant l'âge de 60 ans étaient ceux chez qui le risque de maladie était le plus grand. Les résultats laissent supposer que l'exposition combinée au paraquat et au manèbe pourrait accroître le risque de maladie de Parkinson. Cependant, cette combinaison d'expositions ne devrait plus se produire puisque les utilisations du manèbe ont été abandonnées par le titulaire d'homologation au Canada. À l'heure actuelle, les données épidémiologiques n'établissent pas de lien de cause à effet clair entre un pesticide en particulier et la maladie de Parkinson.

Éthylèneéthiourée

La base de données toxicologiques sur l'ETU contient de nombreuses études publiées ou inédites, dont des études sur la métabolisation, la toxicité aiguë, la toxicité à court terme et à long terme, la toxicité sur le plan de la reproduction et sur le plan du développement, et la génotoxicité. Pour les besoins de la présente réévaluation, les études de la toxicité sur le plan de la reproduction ont été jugées complémentaires, et il manquait dans la base de données une étude de la neurotoxicité sur le plan du développement comportant des essais comparatifs (adultes par rapport aux jeunes) sur les effets touchant la thyroïde. Les données publiées et inédites ont été prises en compte dans l'évaluation de la toxicité.

L'ETU a été rapidement absorbée par le tube digestif, et relativement lentement par la peau. Quelle que soit la voie d'absorption, l'ETU s'accumulait dans la thyroïde, puis dans les reins, le foie et le cerveau. La demi-vie pour le processus d'élimination était d'approximativement 28 heures chez le singe, de 9 à 10 heures chez le rat et de 5 heures chez la souris. L'excrétion était complète et s'effectuait surtout par l'urine (50 à 80 %, selon l'espèce). La métabolisation était plus rapide chez la souris que chez le rat, mais elle était plus exhaustive chez le rat, les métabolites étant principalement de l'éthylèneéthiourée et d'autres composés polaires.

Pendant la gestation, la concentration d'ETU dans le liquide amniotique, le placenta et les fœtus était en corrélation avec le taux d'ETU dans le sang maternel. Après la naissance, la concentration d'ETU dans le foie et le lait des mères était respectivement 10 fois et 2 fois plus élevée que dans le sang maternel. La concentration dans le lait maternel était 13 fois plus élevée que chez les nouveau-nés. Après exposition par voie orale, la concentration dans le sang maternel atteignait sa valeur maximale en 1,3 et 1,4 heure, respectivement, chez les souris et les rats, et en 2 heures chez les fœtus. La principale voie d'excrétion était l'urine, 74 % de la dose administrée étant éliminée par cette voie chez les souris, et 70 % chez le rat. Chez la souris, 40 % de l'ETU était métabolisée, comparativement à 95 % chez le rat. L'administration par voie orale a induit l'activité du cytochrome P-450 chez les souris (aniline hydroxylase : CYP2E1), tandis que cette activité était réduite par un tel traitement chez les rats. Cette différence dans la métabolisation pourrait expliquer pourquoi les effets toxiques étaient graves chez les fœtus de rats, alors qu'ils étaient peu sévères chez les fœtus de souris à des doses comparables.

Dans les études publiées et les évaluations, l'ETU s'est montrée faiblement toxique par voie orale chez les souris non gravides et gravides (au jour de gestation 9) et chez les hamsters gravides (au jour de gestation 11). Elle s'est montrée faiblement à modérément toxique chez les rates non gravides et gravides (au jour de gestation 13), respectivement. L'ETU s'est montrée peu toxique en doses aiguës par voie cutanée chez le lapin, et en doses aiguës par inhalation chez le rat. Elle n'irrite pas les yeux ni la peau du lapin, mais c'est un sensibilisant cutané pour les cobayes.

Les principaux effets constatés chez les souris et les rats après exposition à l'ETU à court terme par voie orale étaient des effets sur la thyroïde (diminution de la thyroxine, augmentation de la thyrostimuline, augmentation du poids et hyperplasie) et sur le foie (augmentation du poids, vacuolisation cytoplasmique et hyperplasie). Même si l'on a observé des effets sur la thyroïde chez les souris, ils se produisaient à des doses plus élevées que chez le rat. Cependant, les souris

étaient plus sensibles aux effets hépatiques que les rats. Dans les études de 90 jours et d'un an chez le chien, on a noté des effets sur le p.c. et sur le sang indiquant une anémie hémolytique (baisse de l'hémoglobine, de la valeur d'hématocrite et des érythrocytes, et hausse des réticulocytes) à des doses plus faibles ou égales à celles produisant des effets toxiques touchant la thyroïde. On ne disposait d'aucune étude sur la toxicité à court terme par voie cutanée et par inhalation.

Le National Toxicology Program des États-Unis a permis de mener des études de la toxicité sur le plan de la reproduction, de la toxicité chronique et de l'oncogénicité chez le rat et la souris. Ces études combinaient des expositions périnatales et des expositions de sujets adultes à l'ETU. Comme dans les études à court terme, les principales cibles des effets toxiques de l'ETU étaient la thyroïde, le foie et l'hypophyse. Même si l'ensemble des données probantes laissait supposer que l'ETU était légèrement génotoxique, les tumeurs de la thyroïde observées chez les souris comme chez les rats étaient associées à un mode et à un mécanisme d'action clairs. L'ETU inhibe la thyroperoxydase, ce qui provoque une carence chronique en hormones thyroïdiennes (baisse de la thyroxine), suivi d'une stimulation de l'hypothalamus et de l'hypophyse et d'un accroissement de la production de thyrostimuline. Ce déséquilibre hormonal peut entraîner une croissance de la thyroïde, une hyperplasie et une néoplasie subséquente des cellules folliculaires. Souvent, on constate également une hyperplasie de l'hypophyse, et ce phénomène était évident chez les souris après exposition à l'ETU. Comme dans les études à court terme, les souris étaient plus sensibles aux effets hépatiques que les rats dans les études à long terme. Dans l'étude du National Toxicology Program, on a noté chez les souris une augmentation des adénomes et des carcinomes hépatiques, ce qui montre clairement une relation dose-réponse chez les femelles. Les adénomes et les carcinomes apparaissaient à des doses comparables ou inférieures à celles provoquant des tumeurs au niveau de la thyroïde et de l'hypophyse. Comme, à l'heure actuelle, rien n'indique l'existence d'un seuil pour l'induction des tumeurs hépatiques, un risque unitaire de cancer (q_1^*) de $0,0601 \text{ (mg/kg p.c./jour)}^{-1}$ a été établi, d'après les tumeurs hépatiques, dans le cadre de l'évaluation des risques de cancer associés à l'ETU et à tous les EBDC.

La base de données toxicologiques sur l'ETU comprenait deux études complémentaires de la toxicité sur le plan de la reproduction. Dans une étude, les doses en mg/kg p.c./jour n'ont pas pu être calculées en raison de problèmes de stabilité de la substance à l'essai et du fait que la consommation de nourriture n'était pas caractérisée. De plus, l'étude ne prenait pas en compte tous les jeunes. Dans la seconde étude, le nombre de jeunes était faible. Les deux études indiquaient que la thyroïde était le principal organe cible chez les rats et les souris adultes, et que le principal effet chez les rejetons des deux espèces était la baisse du taux de survie.

La toxicité sur le plan du développement s'exerçait par la voie orale comme par la voie cutanée, le rat étant l'espèce la plus sensible. Après exposition par voie cutanée aux jours de gestation 12 et 13, on a constaté des malformations squelettiques marquées chez tous les fœtus de rats à des doses non toxiques pour les mères. Les effets sur le plan du développement après exposition par voie orale et par voie cutanée comprenaient les suivants : cryptorchidie, exencéphalie, reins ectopiques, agénésie des reins, hydronéphrose, coussinets adipeux œdémateux, nombre de côtes inférieur à 13, vertèbres lombaires, sacrales ou caudales soudées, oligodactylie, syndactylie, doigts palmés, imperforation de l'anus et malformations du système nerveux central.

Bien que la toxicité touchant la thyroïde soit souvent associée à des effets sur le développement, ce possible mode d'action n'est pas applicable dans le cas des expositions aiguës ayant entraîné les effets mentionnés ci-dessus, ce qui indique que l'ETU est une toxine directe chez les rats en développement. Dans les études publiées, on n'a noté aucun effet chez les hamsters ou les cobayes. Chez les souris, le seul effet observé sur le plan du développement était une augmentation des côtes surnuméraires. On a relevé des malformations chez les chatons à des doses toxiques pour les mères. La sensibilité des rats pourrait être différente à cause de la façon dont ils métabolisent l'ETU comparativement aux souris, aux lapins, aux hamsters, aux cobayes et aux chats.

3.1.1 Caractérisation des risques selon la *Loi sur les produits antiparasitaires*

Dans le cas de l'évaluation des risques liés aux résidus susceptibles de se trouver dans les aliments, à la manipulation d'un pesticide ou aux produits utilisés à l'intérieur ou à l'extérieur des habitations ou des écoles, la *Loi sur les produits antiparasitaires* (LPA) prescrit l'application d'un facteur supplémentaire de 10 aux effets de seuil afin de tenir compte du caractère exhaustif des données relatives à l'exposition et à la toxicité chez les nourrissons et les enfants ainsi que de la toxicité possible en période prénatale et postnatale. Un facteur différent peut convenir s'il s'appuie sur des données scientifiques fiables.

Métirame

En ce qui concerne la toxicité possible en période prénatale et postnatale, un critère d'effet très préoccupant a été relevé dans l'étude de la toxicité sur le plan du développement chez le rat, soit les pertes pré et post-implantation à des doses ayant produit des effets toxiques chez les mères (diminution de la prise de p.c. et du p.c.). L'étude dont on dispose quant à la toxicité sur le plan du développement chez le lapin ne comprenait pas d'examen détaillé de la tête, et l'étude de la toxicité sur le plan de la reproduction de trois générations de rats ne comprenait pas d'examen histologique des organes reproducteurs; en outre, ses résultats étaient très variables. Cependant, la préoccupation associée à la toxicité pendant la période prénatale et postnatale est atténuée par le fait que la relation dose-réponse est bien caractérisée dans l'étude de la toxicité sur le plan du développement chez le rat, que des doses sans effet observé (DSENO) et des doses minimales entraînant un effet observé (DMENO) ont été clairement établies pour la toxicité maternelle et la toxicité sur le plan du développement, que les effets sur le plan du développement dans l'étude complémentaire de la toxicité sur le plan du développement chez le lapin ont été notés en présence d'une toxicité maternelle, et que les DSENO sélectionnées pour l'évaluation du risque global étaient 1,5 à 20 fois inférieures à la DSENO relative aux effets observés dans l'étude de la toxicité sur le plan du développement chez le lapin. On estime que les incertitudes relatives à l'exhaustivité des données concernant la toxicité pour les nourrissons et les enfants sont reflétées par l'application d'un facteur d'incertitude de 10 qui traduit les lacunes dans la base de données. Par conséquent, le facteur prévu par la LPA a été ramené à 1.

Éthylèthiourée

L'ETU n'est pas homologuée comme produit antiparasitaire, mais elle constitue un métabolite des fongicides de type EBDC. La base de données sur l'ETU contient des études inédites et des études publiées, mais il y manque une étude adéquate de la toxicité sur le plan de la reproduction

chez le rat ainsi qu'une étude de la neurotoxicité sur le plan du développement chez le rat avec un essai comparatif des effets touchant la thyroïde. Ces études devront être soumises pour que l'homologation des fongicides de type EBDC soit maintenue.

En ce qui concerne la toxicité pendant la période prénatale et postnatale, on a observé une sensibilité particulière chez les jeunes dans de nombreuses études de la toxicité sur le plan du développement chez le rat. On a noté des malformations multiples et graves de la tête, du système nerveux central et du squelette après l'administration de 1 ou 2 doses par voie cutanée et par voie orale. Les effets se produisent à des doses non toxiques pour les mères. L'ETU s'est également montrée toxique sur le plan du développement chez le lapin, mais à des doses plus élevées que chez le rat. Une étude publiée sur le chat révèle une toxicité moins grave sur le plan du développement à des doses similaires à celles induisant des effets chez le rat, mais ces doses étaient également toxiques pour les mères.

Même si les études de la toxicité sur le plan du développement ont révélé une sensibilité particulière chez les jeunes, il reste à caractériser le potentiel d'effets sur le plan de la reproduction et d'effets neurologiques sur le plan du développement. Compte tenu des lacunes dans la base de données en ce qui concerne la toxicité chez les jeunes ainsi que de la gravité des effets sur le plan du développement se produisant à des doses non toxiques pour les mères, le facteur de 10 prévu par la LPA sera retenu pour les scénarios d'exposition faisant appel à la DSENO relative aux malformations dans le cadre de l'évaluation des risques. L'utilisation de la DSENO relative à la toxicité touchant la thyroïde tirée de l'étude de un an chez le chien comme point de départ pour les scénarios d'exposition à long terme procure une marge adéquate par rapport aux doses ayant entraîné des effets toxiques sur le plan du développement. Par conséquent, le facteur prévu par la LPA a été ramené à 3 dans les cas où l'étude de un an chez le chien est l'étude de référence pour l'évaluation des risques.

3.2 Évaluation des risques en milieu professionnel et autres que professionnel

On estime les risques liés à l'exposition professionnelle et à l'exposition dans d'autres contextes en comparant les valeurs d'exposition possibles à la valeur du critère d'effet le plus pertinent tiré des études toxicologiques afin de calculer une marge d'exposition (ME). Cette ME est ensuite comparée à une ME cible qui intègre des facteurs d'incertitude destinés à protéger la sous-population la plus sensible. Si la ME calculée est inférieure à la ME cible, cela ne signifie pas nécessairement que l'exposition entraînera des effets nocifs. Cependant, toute ME inférieure à la ME cible rend nécessaire l'application de mesures de réduction des risques.

Lorsque des signes de cancérogénicité sont relevés pour la m.a., un facteur de risque de cancer (q_1^*) est calculé, puis utilisé pour estimer le risque de cancer. Le produit de l'exposition prévue par le q_1^* permet d'estimer le risque de cancer à vie sous forme de probabilité. Un risque de cancer à vie de 1×10^{-5} dans les populations de travailleurs et de 1×10^{-6} dans la population générale est généralement considéré comme acceptable. Pour en savoir davantage sur la façon dont les risques de cancer associés aux pesticides sont évalués, veuillez consulter le Document de principes SPN2000-01, *Cadre décisionnel pour l'évaluation et la gestion des risques à l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire*.

3.2.1 Choix des critères d'effet toxicologique pour l'évaluation des risques liés à l'exposition en milieu professionnel et en milieu résidentiel

3.2.1.1 Évaluation des risques liés à l'exposition au métirame à court et à moyen terme par voie cutanée

Pour l'évaluation des risques liés à l'exposition à court et à moyen terme par voie cutanée, on a choisi une étude de 90 jours sur la neurotoxicité chez le rat. Une DSENO de 6,7 mg/kg p.c./jour a été établie, des effets neuromusculaires ayant été observés à la DMENO de 23,5 mg/kg p.c./jour. On a appliqué les facteurs d'incertitude habituels de 10 pour traduire l'extrapolation interspécifique et la variabilité intraspécifique. Un facteur d'incertitude supplémentaire de 10 a aussi été appliqué parce qu'il manquait un certain nombre d'études principales. La ME cible est de 1 000; elle protège les populations de travailleurs qui pourraient comprendre des femmes enceintes ou qui allaitent.

3.2.1.2 Évaluation des risques liés à l'exposition au métirame à court et à moyen terme par inhalation

Pour l'évaluation des risques liés à l'exposition à court et à moyen terme par inhalation, on a choisi une étude de 90 jours sur la toxicité par inhalation. Une DSENO de 0,5 mg/kg p.c./jour a été établie, une diminution de la prise de p.c. ayant été observée à la DMENO de 5 mg/kg p.c./jour. On a appliqué les facteurs d'incertitude habituels de 10 pour traduire l'extrapolation interspécifique et la variabilité intraspécifique. Un facteur d'incertitude supplémentaire de 10 a aussi été appliqué parce qu'il manquait un certain nombre d'études principales. La ME cible est de 1 000; elle protège les populations de travailleurs qui pourraient comprendre des femmes enceintes ou qui allaitent.

3.2.1.3 Évaluation des risques liés à l'exposition à l'éthylènthiourée à court et à moyen terme par voie cutanée et par inhalation

Pour estimer les risques liés à l'exposition à court et à moyen terme par voie cutanée et par inhalation, on a pris en compte diverses études de la toxicité sur le plan du développement chez le rat. À des doses de 10 mg/kg p.c./jour et plus, on a constaté une augmentation des malformations de la tête et du squelette à des doses non toxiques pour les mères. Une DSENO de 5 mg/kg p.c./jour a été établie. Les populations de travailleurs pourraient comprendre des femmes enceintes ou qui allaitent et, par conséquent, ce critère d'effet a été jugé approprié pour l'évaluation des risques professionnels. La ME cible était de 1 000 pour ces scénarios; elle englobe les facteurs d'incertitude habituels de 10 qui traduisent l'extrapolation interspécifique et la variabilité intraspécifique. Étant donné que les malformations observées sont graves, qu'elles se produisent à des doses non toxiques pour les mères et que les incertitudes relatives à la base de données constituent une préoccupation, un facteur supplémentaire de 10 a été appliqué pour protéger les travailleuses enceintes, qui constituent une sous-population sensible.

3.2.1.4 Risque de cancer lié à l'éthylèthiourée

Le National Toxicology Program des États-Unis a publié une étude qui portait sur le potentiel oncogène de l'éthylèthiourée chez les souris et les rats. Cette étude a été considérée comme une étude sur plusieurs générations puisqu'on y a examiné les effets de l'exposition à l'ETU chez les animaux pendant la gestation et pendant les deux années ayant suivi la mise bas. Comme, à l'heure actuelle, rien n'indique l'existence d'un mode d'action à seuil pour l'induction des tumeurs hépatiques chez les souris femelles, un q_1^* de $0,0601 \text{ (mg/kg p.c./jour)}^{-1}$ a été calculé et utilisé pour l'évaluation du risque de cancer associé à l'ETU et à tous les EBDC.

3.2.1.5 Absorption cutanée

D'après les études in vivo sur l'absorption cutanée propre à chaque produit chimique, des facteurs d'absorption de 7 et de 45 % ont été établis aux fins de l'évaluation des risques posés par le métirame et l'ETU, respectivement.

3.2.2 Évaluation des risques d'exposition en milieu professionnel

Les travailleurs peuvent être exposés au métirame lorsqu'ils mélangent, chargent ou appliquent le pesticide, et lorsqu'ils entrent dans un site traité pour y effectuer des tâches comme le dépistage des organismes nuisibles ou l'irrigation des cultures traitées.

L'ETU est un contaminant dans les préparations de métirame; il s'agit d'un produit de dégradation du métirame qui peut se former dans les solutions de mélange en cuve, et qui peut également être généré par la conversion métabolique du métirame dans l'organisme. On a également quantifié l'exposition potentielle à l'ETU. Pour estimer la quantité d'ETU pouvant se former dans le mélange en cuve, on a utilisé une valeur de 0,1 % établie d'après les études sur la stabilité des mélanges en cuve résumées dans la Reregistration Eligibility Decision (décision sur l'admissibilité à la réhomologation) publiée en 2005 par la United States Environmental Protection Agency (EPA). On a estimé la quantité d'ETU formée in vivo en supposant que 7,5 % du métirame absorbé serait transformé en ETU (voir la section 3.1). Pour estimer l'exposition à l'ETU après traitement, on a pris des mesures directes dans le cadre d'une étude sur les résidus foliaires à faible adhérence. Pour les personnes manipulant le produit, l'exposition totale à l'ETU a été estimée en additionnant l'exposition attribuable à la présence d'ETU dans le mélange en cuve et l'exposition attribuable à la quantité formée par métabolisation du métirame chez la personne manipulant le produit. Pour les travailleurs exposés dans les sites traités, l'exposition totale a été estimée en additionnant l'exposition attribuable à la présence de résidus sur le feuillage, déterminée par l'étude sur les résidus foliaires à faible adhérence, et l'exposition attribuable à la quantité formée par métabolisation du métirame chez le travailleur.

3.2.2.1 Évaluation des risques d'exposition pendant le mélange, le chargement et l'application

Les travailleurs qui mélangent, chargent et appliquent du métirame courent un risque d'exposition. Voici les utilisations appuyées par le titulaire qui ont été évaluées :

- mélange et chargement de pâte granulée à découvert (granulés hydrodispersibles);
- mélange et chargement de poudres mouillables contenues dans des emballages hydrosolubles (comme approximation des granulés hydrodispersibles emballés dans des sachets hydrosolubles);
- application au moyen d'un pulvérisateur pneumatique (en cabine ouverte et fermée) sur les pommiers et les vignes;
- application au sol à l'aide d'une rampe de pulvérisation (en cabine ouverte et fermée) sur les pommes de terre, les betteraves à sucre, les asperges, les carottes, le céleri et les tomates.

Vu le nombre d'applications par année à des fins agricoles (2 à 10), l'exposition serait de courte à moyenne durée (c'est-à-dire jusqu'à plusieurs mois).

L'ETU est un contaminant présent dans les préparations de métirame; il s'agit d'un produit de dégradation du métirame qui peut se former dans les solutions de mélange en cuve. Pour évaluer la quantité d'ETU qui pourrait se former dans le mélange en cuve, des études sur la stabilité des mélanges en cuve ont été soumises à l'examen de l'EPA (*Reregistration Eligibility Decision* de 2005). Plusieurs limitations majeures ont été notées en ce qui concerne les données. En l'absence de données supplémentaires, une valeur de 0,1 % a été utilisée pour estimer la quantité d'ETU formée dans les mélanges en cuve de métirame pendant le mélange, le chargement et l'application du produit. Une valeur de 0,1 % a également été employée pour estimer l'exposition à l'ETU pendant la manipulation de préparations sèches. Des données de confirmation supplémentaires sont nécessaires.

Pour les cultures, l'ARLA a estimé l'exposition des personnes manipulant le produit selon plusieurs scénarios, dont des personnes qui portent une combinaison par-dessus une seule couche de vêtements ainsi que des gants résistant aux produits chimiques pendant qu'elles mélangent, chargent ou appliquent le produit (à l'exception des personnes appliquant le produit à l'aide d'une rampe de pulvérisation au sol); le mélange et le chargement à découvert et à couvert; l'application de produit à l'aide d'une rampe de pulvérisation ou d'un pulvérisateur pneumatique par une personne installée dans une cabine ouverte ou fermée.

Les expositions par voie cutanée et par inhalation ont été estimées à l'aide de données provenant de la Pesticide Handlers Exposure Database (base de données sur l'exposition des utilisateurs de pesticides), version 1.1. Il s'agit d'un recueil de données génériques de dosimétrie passive sur l'exposition des personnes qui mélangent, chargent ou appliquent des pesticides. Elle comprend un logiciel facilitant l'estimation de l'exposition selon des scénarios d'utilisation précis, qui varient en fonction du type de formulation, du matériel d'application, des dispositifs de mélange et de chargement et du degré de protection offert par l'équipement de protection individuelle porté. Dans la plupart des cas, la Pesticide Handlers Exposure Database ne renfermait pas d'ensembles de données appropriés pour estimer l'exposition des travailleurs portant une combinaison ou un respirateur; cette exposition a été estimée en incorporant un facteur de protection de 75 % par les vêtements, et un facteur de protection de 90 % par le respirateur.

3.2.2.1.1 Estimation des risques autres que le risque de cancer lié à l'exposition au métirame en milieu professionnel

Les ME selon les diverses voies d'exposition des personnes qui mélangent et chargent du métirame et l'appliquent sur des cultures sont présentées au tableau 1 de l'annexe V.

D'après l'équipement de protection individuelle indiqué sur l'étiquette (vêtement à manches longues, pantalon long et gants résistants aux produits chimiques), les ME selon les voies d'exposition se situent entre 33 et 963 pour les pommes, les asperges, les carottes, le céleri, le raisin, les pommes de terre, les betteraves à sucre et les tomates. Avec l'application de mesures techniques de protection (c'est-à-dire mélange et chargement à couvert – emballages hydrosolubles – et application en cabine fermée ou en cabine ouverte avec un respirateur), le port d'une couche supplémentaire de vêtements protecteurs (c'est-à-dire combinaison portée par-dessus un vêtement à manches longues et un pantalon long, avec des gants résistant aux produits chimiques) et l'adoption de restrictions quant à la quantité de produit manipulée par jour pour le traitement des pommes, des betteraves à sucre et des pommes de terre, les ME calculées sont supérieures à la ME cible, et les risques ne sont pas préoccupants.

3.2.2.1.2 Estimation des risques autres que le risque de cancer lié à l'exposition à l'éthylènthiourée en milieu professionnel

Les ME combinées pour les personnes qui mélangent et chargent du métirame et l'appliquent sur des cultures sont présentées au tableau 2 de l'annexe V.

Les ME à l'ETU calculées pour les personnes qui mélangent et chargent du métirame et l'appliquent sur des cultures sont supérieures à la ME cible quand les mesures de réduction des risques indiquées précédemment sont appliquées, et les risques ne sont pas préoccupants.

3.2.2.1.3 Estimation du risque de cancer lié à l'exposition en milieu professionnel

Le risque de cancer pour les travailleurs a été établi en calculant la dose quotidienne moyenne à vie associée à l'exposition totale à l'ETU. La dose quotidienne moyenne à vie a ensuite été multipliée par le q_1^* pour obtenir des estimations du risque de cancer. Le risque de cancer lié à l'exposition en milieu professionnel est calculé en supposant 40 ans d'exposition (par exemple,

une carrière de 40 ans dans le domaine de l'agriculture) sur une durée de vie de 75 ans. On a considéré que les travailleurs agricoles appliquant le produit étaient exposés 2 à 10 jours par année, et que les spécialistes de la lutte antiparasitaire étaient exposés 30 jours par année, d'après le nombre maximal d'applications par année et le jugement professionnel, respectivement. Le produit de la dose quotidienne moyenne à vie par le q_1^* permet d'estimer le risque de cancer à vie sous forme de probabilité. Un risque de cancer à vie de 1×10^{-5} à 1×10^{-6} ou moins est généralement considéré comme acceptable pour les populations de travailleurs.

Pour les utilisations sur les cultures, les estimations du risque de cancer à vie lié au mélange, au chargement et à l'application du métirame ne sont pas préoccupantes lorsque les mesures de réduction des risques décrites à la section 3.2.2.1.1 sont appliquées. On trouve au tableau 3 de l'annexe V un résumé des risques de cancer calculés pour les préposés au mélange, au chargement et à l'application.

3.2.2.2 Évaluation des risques d'exposition pour les travailleurs après le traitement

L'évaluation des risques professionnels après traitement concerne l'exposition des travailleurs qui entrent dans des sites traités afin d'effectuer des tâches agricoles supposant un contact avec le feuillage (comme l'élagage, l'éclaircissage, la récolte ou le dépistage des organismes nuisibles). D'après le profil d'emploi du métirame, la plupart des scénarios peuvent donner lieu à une exposition après traitement de courte à moyenne durée (> 1 jour à plusieurs mois).

L'exposition possible des travailleurs a été estimée à partir des valeurs des résidus foliaires à faible adhérence et des coefficients de transfert propres à chaque activité. Les résidus foliaires à faible adhérence désignent la quantité de résidus qui peut être délogée ou transférée d'une surface, comme les feuilles d'une plante. Le coefficient de transfert est une mesure de la relation entre l'exposition et les résidus foliaires à faible adhérence pour les personnes se livrant à une activité donnée, et il est calculé à partir de données obtenues dans le cadre d'études sur l'exposition en conditions naturelles. Les coefficients de transfert varient en fonction de chaque combinaison de culture et d'activité (par exemple, récolte de pommes à la main, dépistage des organismes nuisibles dans les cultures de maïs en fin de saison), et ils sont calculés pour un travailleur adulte portant des vêtements de travail agricole habituels. Les activités pouvant donner lieu à une exposition après le traitement comprennent la récolte, l'élagage, l'éclaircissage, le dépistage des organismes nuisibles et l'irrigation.

On disposait d'une étude sur les résidus foliaires à faible adhérence propres au métirame et à l'ETU. À partir des résultats de cette étude menée sur des pommiers en Californie, on a déterminé que les résidus maximaux de métirame s'établissaient à 10 % de la dose d'application dans le cas du métirame, et à 0,15 % de la dose d'application dans le cas de l'ETU; on a utilisé ces valeurs pour estimer l'exposition possible tout de suite après l'application. On a ensuite estimé la dissipation du métirame (2,3 %) et de l'ETU (1,7 %) à partir du pourcentage de dissipation par jour calculé d'après la droite obtenue en traçant le graphique du logarithme naturel des résidus foliaires à faible adhérence en fonction du temps de dissipation (intervalle après l'application). Cette étude a aussi été utilisée pour estimer les résidus sur toutes les cultures. Une certaine incertitude est associée à cette démarche puisque la dose d'application, le type de feuillage, le matériel d'application et la morphologie de la culture visés par l'étude ne sont pas nécessairement représentatifs de toutes les cultures; cependant, il s'agit des meilleures données dont on dispose à l'heure actuelle.

L'exposition totale à l'ETU a été calculée en additionnant l'exposition à l'ETU attribuable à la présence du produit sur le feuillage et l'exposition attribuable à la quantité générée par la métabolisation du métirame absorbé par les travailleurs. On a utilisé une valeur de 7,5 % pour estimer la quantité de métirame absorbée qui est métabolisée en ETU, comme on l'explique à la section 3.1.

3.2.2.2.1 Évaluation des risques autres que le risque de cancer lié à l'exposition des travailleurs au métirame après le traitement

L'exposition après le traitement devrait être de courte à moyenne durée (> 1 jour à plusieurs mois).

Pour les travailleurs qui se rendent sur un site traité, on calcule des délais de sécurité qui établissent le temps requis (un nombre minimal de jours par exemple) avant que des personnes puissent fréquenter le site après le traitement. Le délai de sécurité est la période nécessaire pour que les résidus se dissipent jusqu'à une concentration où l'exécution d'une activité précise donne lieu à une exposition supérieure à la ME cible.

On trouve les estimations de l'exposition après le traitement et des risques connexes au tableau 4 de l'annexe V. Les délais de sécurité nécessaires pour atteindre la ME cible varient entre 27 et plus de 175 jours, sauf pour quelques activités donnant lieu à un contact minimal. Dans le cas des scénarios de récolte manuelle, le délai de sécurité est supérieur au délai d'attente avant la récolte pour toutes les cultures. On considère que ces délais de sécurité ne sont pas praticables, d'un point de vue agronomique.

3.2.2.2.2 Évaluation des risques autres que le risque de cancer lié à l'exposition des travailleurs à l'éthylènthiourée après le traitement

Les ME calculées pour l'ETU sont présentées au tableau 5 de l'annexe V.

Selon les calculs, les délais de sécurité requis pour que la ME à l'ETU atteigne la ME cible se situent entre 12 heures et 163 jours. Tous les délais de sécurité requis pour réduire l'exposition à l'ETU sont inférieurs aux délais de sécurité calculés à la section précédente pour le métirame.

D'autres données, comme il est indiqué à la section 9.2, pourraient permettre d'approfondir l'évaluation et de réduire la durée des délais de sécurité calculés pour le métirame. Cependant, il est à noter que, même si on approfondissait l'évaluation des risques d'exposition après le traitement grâce à des données sur les résidus foliaires à faible adhérence et à des renseignements sur le profil d'emploi, les délais de sécurité calculés pour réduire l'exposition à l'ETU pourraient demeurer impossibles à mettre en pratique, d'un point de vue agronomique. La plupart des ME calculées pour l'ETU au jour 0 étaient considérablement inférieures à la ME cible de 1 000 (entre 45 et 721, sauf pour quelques activités supposant un contact minime), et vu la relative persistance des résidus de métirame et d'ETU, on ne sait pas si les renseignements supplémentaires donneraient des délais de sécurité calculés qui sont praticables, d'un point de vue agronomique.

3.2.2.2.3 Évaluation du risque de cancer lié à l'exposition des travailleurs après le traitement

On a estimé l'exposition des travailleurs après le traitement d'après les résidus moyens sur une période de 30 jours débutant le jour où le délai de sécurité recommandé pour le métirame et l'ETU est atteint, comme il est indiqué aux tableaux 4 et 5 de l'annexe V, respectivement. On a supposé que, après le traitement, les travailleurs effectueraient chaque activité pendant une période de 30 jours. Le risque de cancer a été établi suivant une méthode d'extrapolation linéaire aux faibles doses : la dose quotidienne moyenne a été calculée, puis multipliée par un q_1^* calculé pour l'ETU à partir des données sur la relation dose-réponse tirées de l'étude toxicologique appropriée [$q_1^* = 0,0601 \text{ (mg/kg p.c./jour)}^{-1}$]. La dose quotidienne totale d'ETU absorbée le jour où le terme du délai de sécurité est atteint (tel qu'établi à la section 3.2.2.2.1 ou 3.2.2.2.2) est fondée sur l'exposition directe aux résidus d'ETU le jour où le terme du délai de sécurité est atteint, et sur l'exposition à l'ETU générée par la conversion métabolique ce même jour.

Les risques de cancer sont présentés au tableau 6 de l'annexe V. Tous les risques de cancer calculés sont inférieurs ou égaux à 1×10^{-5} et ne sont pas préoccupants, principalement parce que les délais de sécurité proposés pour réduire les risques autres que les risques de cancer sont très longs. Si des données permettant de réduire ces délais de sécurité (voir ci-dessus) étaient soumises, les risques de cancer pourraient augmenter lorsque les délais de sécurité sont plus courts. Les renseignements susceptibles d'approfondir l'évaluation du risque de cancer comprennent les suivants : renseignements sur le profil d'emploi, comme les doses d'application habituelles, le nombre habituel d'applications, le nombre total de jours d'exposition possible pendant l'exécution de tâches après le traitement pour chaque culture, et le moment où elles sont exécutées par rapport au moment de l'application du métirame, ainsi que la durée de travail

habituelle, sur toute la durée de vie, pour les travailleurs effectuant des tâches après le traitement. L'évaluation des risques fondée sur les délais de sécurité provisoires devra être revue après la période de consultation.

3.3 Évaluation des risques par le régime alimentaire

Pour évaluer l'exposition par la voie alimentaire, l'ARLA détermine quelle quantité de résidus d'un pesticide donné, y compris dans le lait et dans la viande, pourrait être ingérée quotidiennement par le régime alimentaire. L'exposition au métirame présent dans les denrées importées susceptibles d'avoir été traitées est aussi incluse dans cette évaluation.

Les évaluations de l'exposition par le régime alimentaire sont faites en fonction de l'âge, et tiennent compte des différences dans les habitudes alimentaires de la population selon les tranches d'âge. Elles examinent les caractéristiques distinctives du profil d'alimentation des enfants, par exemple leurs préférences alimentaires et le fait qu'ils ingèrent davantage de nourriture par rapport à leur p.c. que les adultes. On détermine alors les risques alimentaires en combinant l'exposition et les évaluations de la toxicité. Une forte toxicité n'indique pas nécessairement que le risque est élevé si l'exposition est faible. À l'inverse, un pesticide ayant une faible toxicité peut poser un risque si l'exposition à ce produit est forte.

L'ARLA envisage de limiter l'utilisation d'un pesticide lorsque le risque dépasse 100 % de la dose de référence. Le Document de principes SPN2003-03, *Évaluation de l'exposition aux pesticides contenus dans les aliments – Guide de l'utilisateur*, présente en détail les procédures d'évaluation des risques d'exposition aiguë et chronique. Un risque de cancer à vie inférieur à 1×10^{-6} indique généralement qu'il est acceptable pour la population générale lorsque l'exposition est attribuable aux résidus de pesticide dans ou sur les aliments, et que la personne ne subit aucune autre exposition involontaire.

Les estimations des résidus utilisées dans l'évaluation des risques liés à l'exposition par le régime alimentaire peuvent être fondées, de manière prudente, sur les limites maximales de résidus (LMR). Elles peuvent aussi être basées sur des données tirées d'essais sur le terrain qui caractérisent les résidus qui restent sur les aliments après traitement à la dose maximale indiquée sur l'étiquette. Des données de surveillance représentatives de l'approvisionnement alimentaire à l'échelle nationale peuvent aussi être employées afin d'obtenir une estimation plus précise des résidus présents dans les aliments au moment de leur achat, notamment les données issues du Programme national de surveillance des résidus chimiques de l'Agence canadienne d'inspection des aliments et celles du Pesticide Data Program du département de l'Agriculture des États-Unis. Cependant, ces programmes n'offraient pas de données appropriées sur les résidus applicables à l'évaluation des risques liés à l'exposition au métirame par le régime alimentaire.

Dans l'évaluation des risques alimentaires, on a pris en compte l'exposition à toutes les sources d'aliments et d'eau susceptibles de contenir du métirame ou de l'ETU. Les estimations des résidus dans les denrées d'origine animale ont été fondées sur des données sur les résidus dans les aliments destinés à la consommation animale, tandis que les estimations des résidus dans la plupart des denrées d'origine végétale ont été fondées sur des données tirées d'essais sur le terrain. En l'absence de données de terrain, on a utilisé la LMR générale ou les tolérances en

vigueur aux États-Unis pour estimer les résidus dans les denrées cultivées. On a également employé des facteurs de transformation, le pourcentage de la culture traité ainsi que des renseignements sur l'approvisionnement alimentaire, lorsque cela était possible. Les études de terrain dont on disposait n'ont de manière générale pas été menées dans des régions canadiennes ou conformément aux bonnes pratiques agricoles en vigueur au Canada. En fait, certains des essais portaient sur des doses inférieures à celles qu'on applique au Canada. Par conséquent, des incertitudes sont associées aux données sur les résidus dans les aliments utilisées pour estimer l'exposition, et on craint que l'exposition par voie alimentaire n'ait été sous-estimée. Des données supplémentaires provenant d'essais sur le terrain conformes au profil d'emploi au Canada pourraient permettre de lever ces incertitudes.

Dans les cas où il a été établi qu'il fallait diminuer l'exposition par voie alimentaire, on envisage les solutions suivantes. L'exposition par le régime alimentaire découlant des utilisations agricoles au Canada peut être réduite en apportant des modifications du profil d'emploi. On pourrait par exemple réduire la dose d'application ou le nombre d'applications par saison, fixer des délais d'attente avant la récolte plus longs, ou retirer des utilisations de l'étiquette. Pour quantifier l'effet de telles mesures, de nouvelles études sur la chimie des résidus reflétant le profil d'emploi modifié doivent être présentées. Ces données seraient aussi requises pour modifier les LMR en conséquence. Les denrées importées ayant été traitées contribuent également à l'exposition par le régime alimentaire, et elles sont prises en compte dans l'évaluation des risques. La réduction de l'exposition par voie alimentaire possiblement attribuable aux denrées d'importation traitées se fait habituellement par la fixation de LMR ou par leur modification.

Pour l'évaluation des risques d'exposition aiguë, du risque de cancer et des risques d'exposition chronique liés au régime alimentaire, on a fait appel au Dietary Exposure Evaluation Model (DEEM-FCID^{MC}, version 2.14), qui utilise des données à jour sur la consommation tirées des enquêtes permanentes sur les apports alimentaires individuels (Continuing Survey of Food Intakes by Individuals) du département de l'Agriculture des États-Unis (1994 à 1996 et 1998).

Pour plus de renseignements sur les estimations des risques d'exposition par le régime alimentaire ou sur les données relatives à la chimie des résidus utilisées pour l'évaluation des risques d'exposition par voie alimentaire, voir les annexes VI, VII et VIII.

3.3.1 Détermination de la dose aiguë de référence

Métirame

Dose aiguë de référence, femmes, âgées de 13 à 49 ans

Pour estimer les risques d'exposition aiguë par voie alimentaire (1 jour), on a sélectionné la DSENO de 80 mg/kg p.c./jour tirée de l'étude requise de la toxicité sur le plan du développement chez le rat aux fins de l'évaluation des risques. À 160 mg/kg p.c./jour, on a noté une augmentation des pertes post-implantation accompagnée d'une diminution du p.c. et de la prise de p.c. chez les mères. Comme au moment de leur sacrifice certains des sujets n'avaient qu'un placenta, sans tissus fœtaux visibles, il semble que la perte post-implantation ait eu lieu précocement ou tardivement pendant la gestation. On a appliqué les facteurs d'incertitude

habituels de 10 pour traduire l'extrapolation interspécifique et la variabilité intraspécifique. On a aussi appliqué un facteur supplémentaire de 10 pour tenir compte des incertitudes relatives à la base de données en raison de l'absence d'un certain nombre d'études principales. Comme l'explique la section 3.1, le facteur prévu par la LPA a été ramené à 1, ce qui donne un facteur global de 1 000; on considère que ce facteur protège les sous-populations sensibles.

$$\text{Dose aiguë de référence (DARf)} = \frac{80 \text{ mg/kg p.c./jour}}{1\ 000} = 0,08 \text{ mg/kg p.c./jour}$$

Dose aiguë de référence, population générale (y compris les enfants)

On n'a pas établi de DARf pour la population générale, car aucun critère d'effet aigu préoccupant n'a été relevé dans la base de données actuelle.

Éthylène thiourée

Dose aiguë de référence, femmes âgées de 13 à 49 ans

Pour estimer le risque d'exposition aiguë par le régime alimentaire (1 jour), on a examiné diverses études de la toxicité sur le plan du développement chez le rat. À des doses de 10 mg/kg p.c./jour et plus, on a constaté une augmentation des malformations de la tête, du système nerveux central et du squelette à des doses non toxiques pour les mères. Une DSENO de 5 mg/kg p.c./jour a été établie. On a appliqué les facteurs d'incertitude habituels de 10 pour traduire l'extrapolation interspécifique et la variabilité intraspécifique. Comme l'explique la section 3.1, le facteur de 10 prévu par la LPA a été retenu. Le facteur global est donc de 1 000 pour l'évaluation.

$$\text{DARf} = \frac{5 \text{ mg/kg p.c./jour}}{1\ 000} = 0,005 \text{ mg/kg p.c./jour}$$

Dose aiguë de référence, population générale (y compris les enfants)

On n'a pas établi de DARf pour la population générale, car aucun critère d'effet aigu préoccupant n'a été relevé.

3.3.2 Évaluation des risques d'exposition aiguë par le régime alimentaire

Les risques d'exposition aiguë par voie alimentaire sont calculés en se fondant sur la plus forte dose de métirame et d'ETU qui pourrait être ingérée un jour donné, et à partir des données sur la consommation alimentaire et les résidus dans les aliments. On compile, par une analyse statistique, toutes les combinaisons possibles de consommation et de concentrations de résidus pour estimer la distribution de la quantité de résidus de métirame et d'ETU pouvant être ingérée en une journée. Une valeur représentant la tranche supérieure (95^e centile) de cette distribution est comparée à la DARf, qui est la dose à laquelle une personne pourrait être exposée en une journée sans craindre d'effets néfastes sur sa santé. Lorsque la quantité de résidus qui pourrait être ingérée est inférieure à la DARf, l'exposition aiguë par le régime alimentaire n'est pas préoccupante.

Métirame

Les estimations de l'exposition aiguë par voie alimentaire au métirame représentaient moins de 88 % de la DARf pour les femmes âgées de 13 à 49 ans.

Éthylène thiourée

Les estimations de l'exposition aiguë par voie alimentaire à l'ETU représentaient moins de 47 % de la DARf pour les femmes âgées de 13 à 49 ans.

3.3.3 Détermination de la dose journalière admissible

Métirame

Pour estimer les risques liés à une exposition répétée par le régime alimentaire, on a choisi une étude d'un an chez le chien. À 29,8 mg/kg p.c./jour, on a noté des effets sur la thyroïde et les hormones thyroïdiennes. On a établi une DSENO de 2,5 mg/kg p.c./jour. On a appliqué les facteurs d'incertitude habituels de 10 pour traduire l'extrapolation interspécifique et la variabilité intraspécifique. On a aussi appliqué un facteur supplémentaire de 10 pour tenir compte des incertitudes relatives à la base de données en raison de l'absence d'un certain nombre d'études principales. Comme l'explique la section 3.1, le facteur prévu par la LPA a été ramené à 1, ce qui donne un facteur global de 1 000; on considère que ce facteur protège les sous-populations sensibles.

$$\text{Dose journalière admissible (DJA)} = \frac{\text{DSENO}}{\text{facteur global}} = \frac{2,5 \text{ mg/kg p.c./jour}}{1\ 000} = 0,0025 \text{ mg/kg p.c./jour}$$

On considère que cette DJA assure la protection de toutes les sous-populations, y compris les nourrissons et les enfants; elle procure une marge de 4 000 par rapport à la DSENO fixée d'après les avortements survenus dans le cadre de l'étude complémentaire sur la toxicité chez le lapin.

Éthylène thiourée

Pour estimer les risques liés à une exposition répétée par le régime alimentaire, on a sélectionné une étude d'un an chez le chien. À la DMENO de 1,79 mg/kg p.c./jour, on a noté une diminution du p.c. et une augmentation du poids de la thyroïde, une hypertrophie et une rétention des colloïdes. On a établi une DMENO de 0,18 mg/kg p.c./jour. On a appliqué les facteurs d'incertitude habituels de 10 pour traduire l'extrapolation interspécifique et la variabilité intraspécifique. Comme l'explique la section 3.1, le facteur prévu par la LPA a été ramené à 3, ce qui donne un facteur global de 300; on considère que ce facteur protège les sous-populations sensibles.

$$\text{DJA} = \frac{0,18 \text{ mg/kg p.c./jour}}{300} = 0,0006 \text{ mg/kg p.c./jour}$$

Cette DJA procure une marge de plus de 8 000 par rapport à la DSENO fixée d'après les malformations observées au cours du développement chez le rat.

3.3.4 Évaluation des risques d'exposition chronique par le régime alimentaire

Les risques liés à l'exposition chronique par voie alimentaire a été calculé à partir de la consommation moyenne de divers aliments et des résidus moyens dans ces aliments. On a ensuite comparé cette quantité prévue de résidus ingérés à la DJA. Lorsque la quantité prévue de résidus ingérés est inférieure à la DJA, le risque lié à l'exposition chronique par le régime alimentaire n'est pas préoccupant.

On a effectué une évaluation déterministe de l'exposition chronique par voie alimentaire à partir des données sur les résidus tirées d'essais sur les cultures au champ, des données sur les résidus dans les aliments issues d'une enquête financée par l'industrie sur les résidus d'EBDC et d'ETU dans les denrées composant le panier d'épicerie (étude menée aux États-Unis), des facteurs de transformation, du pourcentage de cultures traitées et du pourcentage de denrées importées. On a utilisé la LMR par défaut de 0,1 ppm pour le métirame dans les cultures figurant sur les étiquettes homologuées, mais pour lesquelles aucune LMR n'a été fixée. Pour l'ETU, on a utilisé la LMR de 0,05 ppm prévue aux articles B.01.046 et B.01.047 du *Règlement sur les aliments et drogues* pour les cultures figurant sur les étiquettes homologuées, mais pour lesquelles on ne disposait pas de données sur leur teneur en résidus d'ETU.

L'évaluation des risques a été approfondie grâce à l'utilisation de données tirées d'essais sur les résidus menés sur le terrain, de facteurs de transformation et d'estimations du pourcentage de cultures traitées et du pourcentage de denrées importées. Certaines incertitudes sont associées à l'évaluation des risques puisqu'on utilise des données sur les résidus issues d'essais menés dans des régions à l'extérieur du Canada et portant sur des doses plus faibles que les doses prévues selon les bonnes pratiques agricoles en vigueur au Canada.

Métirame

Les estimations de l'exposition par le régime alimentaire attribuable aux aliments se situaient entre 8 et 128 % de la DJA, et cette exposition est donc jugée préoccupante. Les enfants de 1 à 2 ans constituaient la sous-population la plus exposée. La denrée contribuant le plus à l'exposition était le raisin, représentant jusqu'à 51 % de la DJA dans les évaluations des risques.

Éthylènothiourée

Les estimations de l'exposition par le régime alimentaire attribuable aux aliments étaient inférieures à 92 % de la DJA pour toutes les sous-populations, y compris la sous-population la plus exposée, soit les enfants de 1 à 2 ans, et cette exposition n'est donc pas préoccupante. Les denrées contribuant le plus à l'exposition étaient les produits dérivés du raisin, représentant jusqu'à 44 % de la DJA dans les évaluations des risques.

3.3.5 Risque de cancer

Éthylèthiourée

Comme l'indique la section 3.1, un risque unitaire, q_1^* , de $0,0601 \text{ (mg/kg p.c./jour)}^{-1}$, tiré d'une étude du National Toxicology Program des États-Unis sur l'ETU, est jugé approprié pour évaluer le risque de cancer lié à l'exposition au métirame par le régime alimentaire. On a estimé la quantité d'ETU formée in vivo en supposant que 7,5 % (voir la section 3.1) du métirame absorbé serait transformé en ETU.

3.3.6 Évaluation du risque de cancer lié à l'exposition par le régime alimentaire

Le risque de cancer à vie lié à l'exposition à l'ETU par voie alimentaire a été évalué à partir du calcul de la consommation moyenne de différents aliments et des résidus moyens dans ces aliments. Cette quantité prévue de résidus a ensuite été multipliée par le q_1^* pour déterminer le risque de cancer. Un risque de cancer à vie inférieur à 1×10^{-6} indique généralement qu'il est acceptable pour la population générale lorsque l'exposition est attribuable aux résidus de pesticide dans ou sur les aliments, et que la personne ne subit aucune autre exposition involontaire.

Comme l'évaluation des risques d'exposition chronique par le régime alimentaire, l'évaluation des risques de cancer a été faite à partir des données sur les résidus tirées d'essais sur les cultures au champ, des données sur les résidus dans les aliments issues de l'enquête américaine sur le panier d'épicerie Market Basket Survey, des facteurs de transformation, du pourcentage de cultures traitées et du pourcentage de denrées importées. On a utilisé la LMR de 0,05 ppm fixée pour l'ETU dans le cas des cultures n'ayant pas fait l'objet d'essais sur les résidus en conditions naturelles.

D'après le calcul fondé sur le q_1^* , le risque de cancer à vie associé à l'exposition à l'ETU par les aliments seulement a été établi à 9×10^{-6} pour la population générale, et il est préoccupant.

Comme l'évaluation des risques d'exposition chronique, l'évaluation du risque de cancer a été approfondie autant que possible à partir des données dont on disposait, notamment les facteurs de transformation, le pourcentage de cultures traitées et le pourcentage de denrées importées. Certaines incertitudes sont associées à l'évaluation des risques puisqu'on utilise des données sur les résidus issues d'essais de terrain menés dans des régions à l'extérieur du Canada et portant sur des doses plus faibles que les doses prévues selon les bonnes pratiques agricoles en vigueur au Canada.

3.4 Exposition liée à la consommation d'eau potable

3.4.1 Concentrations dans l'eau potable

Le devenir du métirame dans l'environnement est similaire à celui de composés qui lui sont étroitement apparentés, comme le manèbe et le mancozèbe. Ces substances sont faiblement persistantes et elles se lient fortement aux particules de la plupart des sols. Ces propriétés, combinées à leur faible solubilité dans l'eau, indiquent que ces substances ne posent

probablement pas de risque significatif de contamination des eaux souterraines. Elles sont instables lorsqu'elles sont en contact avec l'humidité atmosphérique et avec l'oxygène et, dans les systèmes biotiques, elles sont rapidement dégradées en ETU et en d'autres métabolites. Ces produits sont modérément persistants et plus mobiles que leurs composés d'origine; ils pourraient donc poser un faible risque de contamination des eaux souterraines. L'ETU n'est pas un produit qui est appliqué directement dans l'environnement. Il s'agit plutôt d'un produit de transformation commun aux fongicides de type EBDC, qui comprennent le mancozèbe, le métirame et le nabame, et c'est ce qui explique sa présence dans le sol. Comme le métirame est peu persistant dans les sources d'approvisionnement en eau, le seul résidu préoccupant dans l'eau potable est son métabolite principal, l'ETU.

Les concentrations estimées dans l'environnement pour l'ETU dans les sources possibles d'eau potable (eaux de surface; réservoir et fosse-réservoir) ont été estimées d'après le profil d'emploi global des EBDC à l'aide de modèles de simulation informatisés. Selon les concentrations d'exposition calculées par les modèles PRZM/EXAMS dans le cadre d'une évaluation approfondie, les résidus dans le réservoir ont été estimés à 16 et à 2,9 µg m.a./L pour les concentrations quotidiennes et les concentrations annuelles, respectivement. Ces valeurs ont été utilisées pour l'évaluation des risques d'exposition à l'ETU par le régime alimentaire.

3.4.2 Évaluation des risques d'exposition par la consommation d'eau potable

Comme l'indique la section 3.4.1, l'ETU est le seul métabolite du métirame qui devrait être présent dans les sources d'approvisionnement en eau potable. Aux fins de l'évaluation du risque de cancer et des risques d'exposition chronique, les résidus dans l'eau potable ont été calculés d'après la concentration estimée dans l'environnement sur une base annuelle pour le réservoir (2,9 µg m.a./L). Aux fins de l'évaluation des risques d'exposition aiguë, les résidus ont plutôt été calculés d'après la concentration estimée dans l'environnement sur une base quotidienne (16 µg m.a./L). L'exposition chronique à l'ETU par la consommation d'eau potable seulement représentait 7 à 33 % de la DJA pour toutes les sous-populations, ce qui est inférieur au niveau préoccupant (NP). La valeur estimée pour l'exposition aiguë représentait 16 % de la DARf pour la sous-population formée par les femmes âgées de 13 à 49, et elle n'est donc pas préoccupante. La valeur estimée pour le risque de cancer lié à l'exposition par la consommation d'eau potable atteignait 4×10^{-6} , ce qui est préoccupant.

3.5 Évaluation du risque global

Par « exposition globale », on entend l'exposition totale à un pesticide donné, attribuable à la consommation d'aliments et d'eau potable, aux utilisations en milieu résidentiel et aux sources d'exposition autres que professionnelles, et par toutes les voies d'exposition connues ou possibles (voie orale, voie cutanée, par inhalation).

Étant donné que le métirame n'est pas homologué pour un usage en milieu résidentiel ou autre que professionnel, l'évaluation du risque global ne tenait compte que de l'exposition au métirame et à l'ETU liée à la consommation d'aliments et d'eau potable. On ne s'attend pas à ce que du métirame soit présent dans l'eau potable. Par conséquent, on n'a pris en compte que l'exposition liée à la consommation d'aliments pour le métirame, et on a conclu que l'exposition chronique était préoccupante (voir la section 3.3.4). En ce qui concerne les risques liés à l'exposition à l'ETU par la consommation d'aliments et d'eau potable, voir la section 3.4.2.

On n'a pas effectué d'évaluation du risque global lié à l'exposition par voie cutanée et par voie alimentaire au cours d'activités d'auto-cueillette ni à l'exposition occasionnelle en milieu résidentiel associée à l'application sur des arbres fruitiers, car l'exposition professionnelle après le traitement est préoccupante.

3.6 Évaluation des risques d'exposition cumulative

L'utilisation de mancozèbe ou de tout autre fongicide de type EBDC peut également donner lieu à une exposition à l'ETU liée à la consommation d'aliments et d'eau. À l'heure actuelle, le mancozèbe est le seul autre fongicide de type EBDC dont l'utilisation est homologuée au Canada sur des cultures destinées à la consommation humaine; le nabame n'est homologué que pour des usages industriels au Canada.

L'exposition à l'ETU dans l'environnement ou en contexte professionnel peut être attribuable à des sources d'ETU autres que les produits antiparasitaires. Ces sources sont réglementées de manière distincte (par la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement [1999]*), et elles ne sont pas prises en compte dans l'exposition découlant de l'utilisation des pesticides.

Comme l'exposition globale au métirame liée à la consommation d'aliments et d'eau et à l'ETU dérivée du métirame est préoccupante, les risques cumulatifs n'ont pas été évalués. Il est admis que les estimations de l'exposition liée à la consommation d'eau potable représentent effectivement l'exposition totale à l'ETU provenant de toutes les sources de pesticides (mancozèbe ou métirame). Cependant, comme le risque global lié au métirame et au mancozèbe est estimé de manière indépendante, cette manière de procéder n'entraîne pas de surévaluation des risques. En outre, le profil d'emploi sur lequel la modélisation des résidus dans l'eau est fondée est identique pour le métirame et le mancozèbe.

Afin de réduire le risque global découlant de l'utilisation de multiples pesticides de type EBDC, on propose d'ajouter l'énoncé suivant sur l'étiquette des produits contenant du mancozèbe et du métirame pendant la période d'élimination graduelle du métirame :

« La quantité totale de pesticides à base d'EBDC appliqués sur une culture ne doit pas dépasser la dose saisonnière maximale de matière active prescrite par hectare, ni pour le mancozèbe ni pour le métirame. »

3.7 Déclarations d'incidents

Depuis le 26 avril 2007, les titulaires sont tenus par la loi de déclarer à l'ARLA, dans les délais prévus, tout incident lié à un produit antiparasitaire, notamment les effets nocifs pour la santé et l'environnement. Les incidents sont classés en six grandes catégories et comprennent notamment les effets sur les humains, les effets sur les animaux domestiques et les défaillances de l'emballage. Ils sont en outre classés par ordre de gravité, allant par exemple, dans le cas des humains, d'effets mineurs comme des éruptions cutanées et des maux de tête à des effets majeurs comme des troubles de la reproduction ou du développement, des affections menaçant la vie, et la mort.

L'ARLA examine les déclarations et, s'il y a raisonnablement lieu de penser que les risques sanitaires ou environnementaux que présente le produit antiparasitaire ne sont plus acceptables, elle prend les mesures qui s'imposent, par exemple des modifications mineures aux étiquettes ou l'interdiction du produit.

En date du 15 novembre 2012, deux incidents dans le cadre d'études scientifiques et un incident de gravité modérée ayant touché une personne avaient été déclarés; ces incidents impliquaient le Polyram DF, une préparation commerciale contenant du métirame. L'incident ayant touché une personne était survenu dans un contexte professionnel; des symptômes de sensibilisation cutanée apparus après une exposition aiguë ont été signalés.

L'ETU n'étant pas une matière active homologuée, on ne peut pas s'attendre à ce que des déclarations d'incidents fassent état d'effets indésirables impliquant cette substance.

4.0 Effets sur l'environnement

4.1 Devenir et comportement dans l'environnement

Le métirame est un polymère de masse moléculaire élevée qui se décompose rapidement (demi-vie de 33 à 75 heures) par hydrolyse pour générer le complexe de métirame, une série de composés chimiques comprenant des résidus de chaînes polymériques de masse moléculaire variable ou faible. Les principaux produits de transformation dans le complexe sont l'ETU et le CO₂.

Le complexe de métirame est faiblement soluble dans l'eau (< 2 mg/L à 20 °C). La constante de la loi d'Henry (< 5,4 × 10⁻³ Pam³/mol à 20 °C) indique que le complexe de métirame ne se volatilise pas à partir de la surface des sols humides et de l'eau. Dans le sol et dans l'eau, le complexe de métirame résiste à l'hydrolyse et à la photolyse.

La biotransformation est la principale voie de transformation du complexe de métirame dans le sol et dans l'eau. Les principaux produits de transformation générés par la biotransformation du complexe de métirame dans le sol sont l'ETU, l'EBIS, la DIDT et le CO₂. L'ETU se décompose ensuite en EU. L'ETU est un produit de transformation commun à tous les fongicides de type EBDC, dont font partie le mancozèbe, le métirame et le nabame. L'ARLA s'attend à ce que le profil d'emploi du mancozèbe génère davantage d'ETU que le métirame, puisque le mancozèbe est le fongicide de type EBDC dont le profil d'emploi est le plus vaste au Canada.

Il a été établi que l'ETU résiste à l'hydrolyse et à la phototransformation dans les solutions aqueuses stériles et les sols. Cependant, certains éléments indiquent que la présence de sensibilisants dans les eaux naturelles entraîne une photolyse indirecte rapide de l'ETU par l'intermédiaire d'un processus catalytique (demi-vie en solution aqueuse de 2,3 jours enregistrée dans de l'eau renfermant des sensibilisants). Comme sa pression de vapeur est élevée, on s'attend à ce que l'ETU passe dans l'air; cependant, elle n'y demeurera pas, puisque sa demi-vie y est de moins de 2 heures à 9 jours, la substance réagissant avec les radicaux hydroxyles dans l'atmosphère. Dans le sol, l'ETU subit une biotransformation rapide en conditions aérobies; on s'attend cependant à une légère baisse du taux de biotransformation si l'humidité dans le sol diminue. L'ETU est légèrement à modérément persistante dans le sol. De manière générale, elle ne se lie pas fortement aux particules des sols; sa mobilité est élevée à très élevée, et la substance pourrait contaminer les eaux souterraines par lessivage à partir des eaux de surface. Cependant, on n'a pas détecté d'ETU à une profondeur supérieure à 15 cm dans le cadre de deux études en conditions naturelles. On n'a pas détecté de résidus d'ETU dans les eaux souterraines au Canada, mais on en a détectés aux États-Unis. Des résidus d'ETU ont été décelés dans des eaux de surface en territoire canadien (annexe X).

Pendant la biotransformation, des portions importantes (5,7 à 90 %) du complexe peuvent demeurer liées aux particules du sol ou des sédiments, formant ainsi des résidus non extractibles. Dans des conditions aérobies reproduites en laboratoire, on a constaté que le complexe de métirame n'était pas persistant dans le sol, son temps de dissipation à 50 % se situant entre 1,9 et 13,6 jours. En conditions naturelles, le complexe de métirame est modérément persistant dans le sol, son temps de dissipation à 50 % étant de 135 jours, et l'ETU est légèrement persistante, avec un temps de dissipation à 50 % de 30 jours. Le complexe de métirame est modérément persistant dans les systèmes aquatiques aérobies (eau et sédiments), son temps de dissipation à 50 % allant de 56,9 à 178 jours.

La mobilité du complexe de métirame est faible dans la plupart des sols en raison de sa forte adsorption sur l'argile (coefficient d'adsorption sur le carbone organique : 111) et sur les fractions organiques; par contre, son adsorption sur le sable est faible (coefficient d'adsorption sur le carbone organique : 1 738). L'ETU s'adsorbe faiblement sur les particules de sol. Par conséquent, elle se déplace dans le sol et est susceptible d'être entraînée par lessivage jusque dans les eaux souterraines ou par ruissellement jusque dans les eaux de surface.

Le log du coefficient de partage *n*-octanol-eau du complexe de métirame, soit 1,92, indique un faible potentiel de bioaccumulation dans le biote. On trouve au tableau 1 de l'annexe IX un sommaire des données sur le devenir du métirame dans l'environnement.

4.2 Caractérisation des risques pour l'environnement

Dans l'évaluation des risques pour l'environnement, on combine les données sur l'exposition environnementale et les renseignements écotoxicologiques afin d'estimer les risques d'effets nocifs sur les espèces non ciblées. Pour ce faire, les concentrations d'exposition sont comparées aux concentrations qui causent des effets nocifs. Les concentrations estimées dans l'environnement correspondent aux concentrations de pesticides dans divers compartiments de l'environnement, comme les aliments, l'eau, le sol et l'air. Elles sont établies à l'aide de modèles normalisés qui tiennent compte des doses d'application du pesticide, de ses propriétés chimiques et de son devenir dans l'environnement, y compris sa dissipation entre les applications. Les renseignements écotoxicologiques comprennent les données de toxicité aiguë et chronique pour divers organismes ou groupes d'organismes dans les habitats terrestres et aquatiques, dont les invertébrés, les vertébrés et les plantes. Les critères d'effet toxicologique utilisés dans les évaluations des risques peuvent être ajustés de manière à tenir compte des possibles différences de sensibilité entre les espèces et de la variation des objectifs de protection (c'est-à-dire la protection à l'échelle de la collectivité, de la population ou de l'individu).

En premier lieu, on effectue une évaluation préliminaire des risques afin de répertorier les pesticides ou les utilisations particulières qui ne présentent aucun risque pour les organismes non ciblés, ainsi que pour recenser les groupes d'organismes pour lesquels il pourrait y avoir des risques. L'évaluation préliminaire des risques fait appel à des méthodes simples, à des scénarios d'exposition prudents (par exemple, une application directe à la dose cumulative maximale) et à des critères d'effet toxicologique traduisant la plus grande sensibilité. Le quotient de risque (QR) est ensuite obtenu en divisant la valeur estimée de l'exposition par une valeur toxicologique appropriée ($QR = \text{exposition/toxicité}$), puis on compare ce QR au NP. Si le QR issu de l'évaluation préliminaire est inférieur au NP, les risques sont jugés négligeables, et aucune autre caractérisation des risques n'est requise. S'il est égal ou supérieur au NP, on doit effectuer une évaluation plus approfondie des risques afin de mieux les caractériser. À cette étape, on prend en considération des scénarios d'exposition plus réalistes, comme la dérive de pulvérisation vers des habitats non ciblés; ces scénarios peuvent tenir compte de différents critères d'effet toxicologique. L'évaluation approfondie peut comprendre une caractérisation plus poussée des risques à l'aide d'une modélisation de l'exposition, de données de surveillance, de résultats d'études sur le terrain ou en mésocosmes, ou de méthodes probabilistes d'évaluation des risques. L'évaluation des risques peut être approfondie jusqu'à ce que les risques soient adéquatement caractérisés ou qu'ils ne puissent plus être caractérisés davantage.

On peut aussi se servir de données issues d'études de surveillance pour approfondir une évaluation des risques (annexe X).

4.2.1 Risques pour les organismes terrestres

L'évaluation des risques que pose le complexe de métirame pour les organismes terrestres a été réalisée d'après une évaluation des données sur la toxicité de la substance pour les espèces suivantes (tableau 2 de l'annexe IX) :

- une espèce de lombrics, une espèce d'abeilles et quatre autres espèces d'arthropodes représentant les invertébrés (exposition aiguë et à long terme);
- deux espèces d'oiseaux et une espèce de mammifères représentant les vertébrés (exposition aiguë, par le régime alimentaire et sur le plan de la reproduction).

Pour l'évaluation des risques, on a utilisé des critères d'effet toxicologique associés aux espèces les plus sensibles comme substituts pour la vaste gamme d'espèces qui pourraient être exposées au métirame à la suite de l'utilisation de ce produit. Pour les applications multiples, on a calculé les doses maximales en prenant en considération la demi-vie de la dissipation du complexe de métirame dans le sol (135 jours) et sur le feuillage (10 jours).

L'évaluation des risques que pose l'ETU pour les organismes terrestres a été réalisée d'après une évaluation des données sur la toxicité de cette substance pour les mammifères terrestres (exposition aiguë, par le régime alimentaire et sur le plan de la reproduction). Les données sur la toxicité de l'ETU pour les mammifères sont présentées sous forme de synthèse au tableau 2 de l'annexe IX. Cependant, l'ARLA a décidé d'effectuer une évaluation des risques fondée sur le scénario de la pire éventualité pour l'ETU, à partir du profil d'emploi du mancozèbe, parce que ce dernier est le fongicide de type EBDC dont le profil d'emploi est le plus vaste et dont la dose d'application maximale est la plus élevée (pommiers : 6 applications de mancozèbe à raison de 4 800 g mancozèbe/ha, à intervalles de 7 jours); l'ARLA voulait ainsi englober tous les risques posés par l'ETU.

L'évaluation des risques que pose l'ETU pour les organismes terrestres n'est pas traitée dans le présent document.

Invertébrés terrestres

L'évaluation préliminaire des risques liés au complexe de métirame a montré que le NP n'était dépassé pour les lombrics et les abeilles à aucune des doses d'application (tableau 3 de l'annexe IX).

Les essais en laboratoire sur la toxicité pour les araignées du genre *Pardosa* ont révélé une faible toxicité (5 %) et l'évaluation préliminaire des risques a montré que le NP n'était que légèrement dépassé ($QR = < 3,3$ à $< 3,8$), mais la dose limite utilisée dans les essais de toxicité était significativement plus faible que la dose d'application cumulative. Par conséquent, on ne peut pas exclure la possibilité que les doses d'application actuellement homologuées aient des effets néfastes sur les invertébrés terrestres.

Les données sur la toxicité en laboratoire dénotent clairement des effets néfastes chez l'acarien *Typhlodromus pyri*. De plus, les études de terrain portant sur les effets du complexe de métirame sur les *T. pyri* dans les vignes en Allemagne ont révélé une réduction de 40 à 91 % des

populations de ces acariens par rapport aux sites témoins 4 semaines après la dernière de 6 à 8 applications en doses allant jusqu'à 2,5 kg m.a./ha. La dose par application qui est actuellement homologuée au Canada (4,8 kg m.a./ha) pour le traitement des vergers de pommiers est plus élevée que la dose cumulative employée dans les études de terrain soumises; par conséquent, on s'attend à ce que les prédateurs et les parasitoïdes non ciblés subissent des effets néfastes dans les conditions d'emploi permis au Canada. Un énoncé doit donc figurer à ce sujet sur l'étiquette des produits contenant du métirame.

Plantes terrestres

Aucune donnée n'a été soumise par le titulaire sur la toxicité du complexe de métirame pour les plantes vasculaires terrestres non ciblées, et on n'a trouvé aucune étude pertinente à ce sujet dans les sources publiées. Le titulaire doit présenter soit des études de niveau I sur la toxicité, pour les plantes terrestres, de doses équivalant à la dose d'application cumulative maximale, soit des arguments scientifiques valables pour justifier pourquoi de telles études ne sont pas nécessaires. Cependant, si les données produites par les études de niveau I indiquent des effets phytotoxiques, des données de niveau II pourraient être exigées.

Vertébrés terrestres

Le degré d'exposition dépend du p.c. de l'organisme qui la subit ainsi que de la quantité et du type de nourriture consommée. Dans l'évaluation préliminaire, on a utilisé une série de p.c. génériques pour les oiseaux (20, 100 et 1 000 g) et pour les petits mammifères sauvages (15, 35 et 1 000 g) afin de représenter un large éventail d'espèces d'oiseaux et de petits mammifères sauvages et leurs taux d'ingestion de nourriture respectifs en fonction de leur p.c. Le régime alimentaire des animaux peut varier considérablement, mais, aux fins de l'évaluation préliminaire, on a supposé que les animaux de chaque groupe de taille se nourrissaient exclusivement d'un type de nourriture plausible pour les animaux du groupe en question. Pour ces types de nourriture, on a utilisé les estimations les plus prudentes pour les concentrations de résidus dans les plantes, les graines, les insectes et les fruits. On n'a pas considéré un régime alimentaire composé à 100 % de plantes pour les oiseaux et les mammifères de petite taille parce que cela n'a pas été jugé réaliste; en effet, il faudrait des quantités invraisemblables de feuillage ou de graminées pour combler leurs besoins en énergie.

Oiseaux

Les résultats de l'évaluation préliminaire des risques pour les oiseaux sont présentés au tableau 4 de l'annexe IX. Cette évaluation montre que, après l'application de métirame à la dose cumulative maximale dans des vergers de pommiers (4 applications de 4 800 g m.a./ha à 7 jours d'intervalle), les QR pour les oiseaux de toutes les tailles, quel que soit leur régime alimentaire, dépassaient le NP quant aux effets aigus (QR = 1,96 à 2,5). En ce qui concerne les effets chroniques, les QR dépassaient le NP de manière beaucoup plus marquée pour les oiseaux de toutes les tailles, quel que soit leur régime alimentaire (QR = 201,2 à 257,8). (Voir le tableau 4 de l'annexe IX.)

Comme l'évaluation préliminaire des risques était fondée sur des hypothèses prudentes, on a approfondi la caractérisation des risques pour les oiseaux en se servant des valeurs moyennes de résidus dans les sources de nourriture en milieu terrestre (tableau 6 de l'annexe IX). De plus, pour les QR dépassant le NP, on a calculé deux paramètres supplémentaires pour évaluer la

pertinence du risque calculé : 1) le pourcentage de la diète quotidienne devant provenir d'aliments contaminés pour que le NP soit atteint (soit $1/QR \times 100$); 2) le nombre de jours pendant lesquels les résidus présents dans les sources de nourriture étaient supérieurs au NP (calculs fondés sur une demi-vie de 10 jours sur le feuillage).

L'évaluation approfondie des risques est résumée au tableau 6 de l'annexe IX. Le QR dépassait le NP pour les effets aigus seulement chez les insectivores de 20 g et chez les herbivores de 1 kg phytophages qui se nourrissent sur un site traité à la dose d'application cumulative de métirame la plus élevée (QR = 1,3 à 1,4). Même si on a relevé un risque aigu, l'ARLA a conclu que les risques aigus pour les oiseaux seraient minimes. Le NP pour les effets associés à l'exposition par voie alimentaire n'a pas été dépassé (NP < 1).

À la dose d'application cumulative maximale actuellement homologuée pour le traitement des pommiers, les QR dépassaient le NP quant aux effets chroniques pour les oiseaux de toutes les tailles, quelles que soient leurs préférences alimentaires (tableau 6 de l'annexe IX). À la dose d'application cumulative minimale, le NP quant aux effets chroniques est dépassé, dans les champs traités, pour les oiseaux de toutes les tailles, quel que soit leur régime alimentaire. À l'extérieur des champs traités, le NP est dépassé pour les insectivores de 20 g, les insectivores de 100 g et les herbivores de 1 kg se nourrissant de graminées courtes et de feuillage. Le pourcentage de la nourriture consommée devant être contaminée pour que le NP soit atteint, à la dose d'application maximale actuellement homologuée, était relativement faible (par exemple, 0,9 à 14 % dans le champ traité, et 1 à 19 % hors champ) si l'on supposait une demi-vie de 10 jours sur le feuillage et des applications multiples. On a constaté que les concentrations de résidus dans les sources de nourriture étaient supérieures au NP à partir du deuxième jour suivant l'application jusqu'à 137 jours après celui-ci (tableau 7 de l'annexe IX).

Mammifères

L'évaluation préliminaire des risques montre que le QR dépassait le NP quant aux effets aigus (QR = 1 à 1,94) dans les champs traités. En ce qui concerne les effets chroniques, les QR dépassaient le NP de manière beaucoup plus marquée pour les petits mammifères sauvages de toutes les tailles, quel que soit leur régime alimentaire (QR = 172 à 539). L'évaluation préliminaire des risques pour les petits mammifères sauvages est présentée au tableau 4 de l'annexe IX.

L'évaluation approfondie des risques pour les petits mammifères sauvages est résumée au tableau 6 de l'annexe IX. En utilisant les concentrations moyennes de résidus dans les sources de nourriture pour approfondir l'évaluation, on a constaté que le NP relatif aux effets aigus n'était dépassé ni dans les champs traités, ni hors champ. Cependant, les QR dépassaient le NP quant aux effets chroniques pour les petits mammifères sauvages de toutes les tailles, quel que soit leur régime alimentaire, après l'application de la dose cumulative maximale (QR = 9,6 à 179,6 dans les champs traités; QR = 7,1 à 132,9 hors champ) ou de la dose cumulative minimale (QR = 2,6 à 48,8 dans les champs traités). À la dose d'application minimale, le NP quant aux effets chroniques était dépassé, hors champ, pour les insectivores de 15 g (QR = 1,6), pour les insectivores de 35 g et les herbivores de 35 g se nourrissant de graminées courtes, de plantes fourragères et de feuillage (QR = 1,4 à 2,9), et pour les herbivores de 1 kg se nourrissant de graminées courtes, de plantes fourragères et de feuillage (QR = 1,4 à 2,9).

Aux doses d'application actuellement homologuées, la diète des petits mammifères sauvages se nourrissant sur un site traité avec du métirame devrait se composer d'au moins 2 à 38 % de nourriture contaminée pour que le NP soit atteint (tableau 6 de l'annexe IX). On a constaté que les concentrations de résidus dans les sources de nourriture demeuraient supérieures au NP jusqu'à 108 jours (tableau 7 de l'annexe IX).

Conclusions générales de l'évaluation des risques pour les vertébrés terrestres

Le métirame peut être appliqué sur les pommiers 4 fois par saison, à intervalles de 7 jours, à partir de la préfloraison et pendant les stades foliaires. Le moment de l'application en préfloraison (première application de la saison) varie en fonction de la région où a lieu le traitement au Canada, mais cette application a généralement lieu entre la fin de mars et le début d'avril, ce qui coïncide avec le début de la période de reproduction pour la plupart des espèces d'oiseaux et de mammifères. Beaucoup d'espèces d'oiseaux viennent chercher de la nourriture et un abri dans les vergers de pommiers; ils peuvent y nidifier et s'y reproduire. De plus, on sait que les petits mammifères sauvages vivent dans les vergers de pommiers ou viennent s'y alimenter. Comme le moment de l'application du métirame correspond à la période de reproduction, il existe des risques d'effets néfastes sur le plan de la reproduction des oiseaux et des petits mammifères sauvages qui fréquentent les vergers de pommiers traités avec du métirame.

On a approfondi davantage la caractérisation des risques liés à l'utilisation actuellement homologuée du métirame sur les pommiers en se fondant sur l'exposition quotidienne estimée (en mg m.a./kg p.c.) pour diverses sources de nourriture exploitées par les oiseaux et les mammifères; les résultats indiquent que tant les oiseaux que les petits mammifères sauvages seraient exposés à des risques sur le plan de la reproduction, du premier jour suivant l'application jusqu'à la fin de la période de production des pommes, soit plus de 72 jours (tableau 6 de l'annexe IX).

En plus de son usage sur les pommes, le métirame est homologué pour utilisation sur le raisin, les pommes de terre, les betteraves, les carottes, les tomates, les asperges et le céleri. Chacune de ces utilisations est associée à un profil d'emploi précis, défini par des doses d'application, un nombre d'applications et des intervalles minimaux entre les applications qui lui sont propres. Les conclusions tirées pour ces autres cultures sont semblables aux résultats obtenus avec les pommes (tableau 7 de l'annexe IX).

Aucun incident touchant des oiseaux ou des mammifères découlant de l'utilisation du métirame n'a été déclaré, mais il est permis de penser que les effets chroniques causés par le métirame sur les espèces sauvages pourraient passer inaperçus sur le terrain. Dans l'ensemble, l'évaluation approfondie des risques montre que l'usage du métirame aux doses actuellement homologuées pose des risques sur le plan de la reproduction pour les oiseaux et les petits mammifères sauvages.

4.2.2 Risques pour les organismes aquatiques

L'ARLA a évalué les risques que posent le complexe de métirame et l'un de ses produits de transformation, l'ETU, pour les organismes aquatiques. On a constaté que l'ETU est toxique pour les organismes aquatiques, mais moins que le complexe de métirame. Par conséquent, on a principalement fondé l'évaluation des risques en milieu aquatique sur des critères d'effet toxicologique associés à l'exposition au complexe de métirame.

L'évaluation des risques que pose le complexe de métirame pour les organismes aquatiques a été réalisée d'après une évaluation des données sur la toxicité de ce complexe pour les espèces suivantes (tableau 5 de l'annexe IX) :

- une espèce d'invertébrés d'eau douce (exposition aiguë et chronique);
- une espèce de poissons d'eau douce (exposition aiguë);
- une espèce d'algues d'eau douce.

Évaluation préliminaire des risques

On trouve au tableau 5 de l'annexe IX un résumé de l'évaluation préliminaire des risques que pose le complexe de métirame pour les organismes aquatiques. Le NP quant aux effets aigus a été dépassé pour les invertébrés et les poissons d'eau douce, les algues vertes d'eau douce et les amphibiens (d'après les données substitués provenant des essais sur les poissons) tant à la dose d'application cumulative maximale (QR = 6 à 161,8) qu'à la dose d'application cumulative minimale (QR = 1,2 à 31,2). Le NP quant aux effets chroniques était dépassé pour les invertébrés d'eau douce (seules données dont on disposait) aux doses d'application cumulatives maximale et minimale (QR = 17,8 à 92,2). (Voir le tableau 5 de l'annexe IX.)

Évaluation approfondie

Une évaluation approfondie des risques (tableau 8 de l'annexe IX) a été effectuée pour les organismes aquatiques non ciblés en se fondant sur les concentrations de complexe de métirame qui pourraient contaminer les habitats aquatiques à 1 mètre dans la direction du vent, à partir du point d'application, à cause de la dérive de pulvérisation ou du ruissellement.

Selon les concentrations estimées dans l'environnement pour les applications à l'aide d'une rampe de pulvérisation sur des cultures de pommes de terre et de betteraves, le NP quant aux effets aigus était dépassé pour les poissons d'eau douce, les algues vertes et les amphibiens (QR = 1,63 à 8,7). Le NP quant aux effets chroniques était dépassé pour les invertébrés d'eau douce (QR = 4,6 à 19). (Voir le tableau 8 de l'annexe IX).

Selon les concentrations estimées dans l'environnement pour les applications par voie aérienne sur des cultures de pommes de terre, le NP quant aux effets aigus était dépassé pour les invertébrés et les poissons d'eau douce, les algues vertes et les amphibiens (QR = 1,2 à 33,3). Le NP quant aux effets chroniques était dépassé pour les invertébrés d'eau douce seulement (QR = 19). (Voir le tableau 8 de l'annexe IX).

Selon les concentrations estimées dans l'environnement pour les applications à l'aide d'un pulvérisateur pneumatique sur des pommiers et des vignes, le NP quant aux effets aigus était dépassé pour les invertébrés et les poissons d'eau douce, les algues vertes et les amphibiens (QR = 4,4 à 119,7). Le NP quant aux effets chroniques était dépassé pour les invertébrés d'eau douce (QR = 17,3 à 68,2). (Voir le tableau 8 de l'annexe IX).

Les concentrations estimées dans l'environnement pour le complexe de métirame atteignant par ruissellement un plan d'eau récepteur ont été calculées à l'aide des modèles PRZM/EXAMS. Ces modèles simulent le ruissellement d'un pesticide à partir d'un champ traité jusque dans un plan d'eau adjacent, ainsi que le devenir du pesticide dans ce plan d'eau. Aux fins de l'évaluation de niveau 1, on a considéré deux types de plans d'eau :

- a) un milieu humide de 1 ha ayant une profondeur moyenne de 0,8 m et une zone de drainage de 10 ha (qui représente un plan d'eau permanent);
- b) un milieu humide de 1 ha ayant une profondeur moyenne de 0,15 m et une zone de drainage de 10 ha (qui représente un plan d'eau éphémère).

On a utilisé dix scénarios standards pour représenter les différents profils d'emploi sur les pommes et les pommes de terre dans différentes régions au Canada. On a modélisé deux ou trois dates d'application initiale pour chaque scénario; les dates se situaient en mars ou en avril pour le profil d'emploi sur les pommes, et en mai ou en juin pour le profil d'emploi sur les pommes de terre. Les dépôts provenant de la dérive de pulvérisation n'ont pas été inclus dans ces simulations, donc les concentrations estimées dans l'environnement reflètent la portion de pesticide qui atteint le plan d'eau par ruissellement seulement. Les modèles ont porté sur une période de 50 ans pour tous les scénarios. Pour chaque année de la simulation, les modèles PRZM/EXAMS calculent la concentration maximale (soit la concentration quotidienne maximale) et la concentration pondérée dans le temps. Les concentrations pondérées dans le temps sont calculées en faisant la moyenne des concentrations quotidiennes sur cinq périodes (96 heures, 21 jours, 60 jours, 90 jours et 1 an). La valeur correspondant au 90^e centile pour chacune des périodes est indiquée comme étant la concentration estimée dans l'environnement pour cette période. On a utilisé les concentrations estimées dans l'environnement sur les périodes appropriées pour calculer les QR, par exemple 96 heures pour les critères d'effet aigu et 21 jours pour les critères d'effet chronique. On trouve au tableau 8 de l'annexe IX un résumé de l'évaluation approfondie des risques que pose le ruissellement du métirame pour les organismes aquatiques.

Le NP quant aux effets aigus était dépassé pour les poissons d'eau douce, les algues et les amphibiens (QR = 1,9 à 5,6) dans le cas du scénario d'application sur les pommes, et pour les invertébrés et les poissons d'eau douce, les algues et les amphibiens (QR = 1,7 à 24,1) dans le cas du scénario d'application sur les pommes de terre.

Le NP quant aux effets chroniques était dépassé pour les invertébrés d'eau douce (QR = 5,2 à 23,2) dans les cas des scénarios d'application sur les pommes et les pommes de terre. Par conséquent, les résidus de complexe de métirame associés au ruissellement pourraient entraîner des effets néfastes chez les organismes d'eau douce selon les profils d'emploi actuels sur les pommes et les pommes de terre au Canada.

4.2.3 Conclusions relatives aux risques pour l'environnement

L'EPA a procédé à une réévaluation du métirame (EPA, 2005). Dans l'ensemble, elle a conclu que, dans certains cas, les NP quant aux effets chroniques étaient dépassés, surtout pour les applications de métirame sur les pommes et les pommes de terre. Par conséquent, pour mieux protéger les espèces susceptibles d'être exposées de manière chronique, l'EPA a recommandé des modifications à l'étiquette des produits afin de réduire les risques. Ces changements comprennent notamment une réduction des doses d'application maximales sur les pommes et une réduction du nombre maximal d'applications sur les pommes et les pommes de terre.

L'ARLA, sachant que le profil d'emploi aux États-Unis englobe le profil d'emploi au Canada, propose que des mesures de réduction des risques, dont la réduction des doses d'application recommandée par l'EPA, soient appliquées aux produits contenant du métirame au Canada.

Une évaluation approfondie des risques a été effectuée aux doses d'application recommandées par l'EPA. Au tableau 9 de l'annexe IX, on compare les QR avant et après application des recommandations de l'EPA quant aux doses appliquées, et on indique le pourcentage de réduction des risques pour les organismes terrestres et aquatiques que procure l'utilisation des doses recommandées. Les doses recommandées par l'EPA n'éliminent pas les risques, mais elles les réduisent dans une proportion de 25 à 30 %. L'évaluation approfondie des risques indique que, même avec les doses recommandées par l'EPA, les QR demeureraient relativement élevés (QR = 3,5 à 135,2 dans les champs traités, et 1,6 à 100 hors champ) dans le cas des profils d'emploi ne prévoyant pas d'application par voie aérienne.

On recommande ce qui suit :

- réduction de la dose d'application maximale sur les pommiers en préfloraison, pour la faire passer de 4 800 à 4 035 g m.a./ha;
- réduction du nombre maximal d'applications sur les pommiers, pour le faire passer de 4 à 3 par année;
- réduction du nombre maximal d'applications sur les pommes de terre, pour le faire passer de 10 à 6 par année;
- l'ARLA a calculé des zones tampons pour réduire la dérive de pulvérisation vers les habitats aquatiques et les espèces non ciblées qui y vivent pendant l'application par voie aérienne; elle a établi la distance de ces zones tampons d'après des données limitées sur la toxicité en milieu aquatique. D'autres données sont exigées pour confirmer que les zones tampons proposées pour les milieux aquatiques protègent adéquatement les habitats aquatiques sensibles;
- des données sur la toxicité du métirame pour les plantes vasculaires terrestres non ciblées doivent être présentées afin de pouvoir calculer la distances de zones tampons permettant de protéger les habitats terrestres sensibles.

4.2.4 Déclarations d'incidents ou profil d'emploi spécial

Les déclarations d'incidents relatifs à l'environnement proviennent de deux sources principales : le système canadien de déclaration des incidents relatifs aux pesticides (déclaration obligatoire par les titulaires et déclaration volontaire par le public et certains ministères) et l'Ecological Incident Information System de l'EPA. Lorsque d'autres administrations publiques (comme celles des pays membres de l'Organisation de coopération et de développement économiques) diffusent des renseignements, ils sont également pris en considération. Des précisions au sujet du *Règlement sur les déclarations d'incident relatif aux produits antiparasitaires*, en vigueur depuis le 26 avril 2007 en application de la LPA, sont affichées à <http://laws-lois.justice.gc.ca/fra/reglements/DORS-2006-260/TexteComplet.html>.

Aucun incident relatif à l'environnement n'a été trouvé dans ces deux sources. Même si le métirame semble, en doses aiguës, poser un faible risque pour les animaux et les plantes terrestres, le NP quant aux effets chroniques chez les animaux terrestres (oiseaux et mammifères) est dépassé pour tous les profils d'emploi du métirame. En général, les déclarations d'incidents transmises à l'EPA et à l'ARLA concernent des cas de mortalité d'espèces sauvages constatés sur le terrain. Il est probable que les troubles chroniques et les troubles sur le plan de la reproduction que cause l'utilisation du métirame chez les espèces sauvages passeront en grande partie inaperçus sur le terrain, et on ne s'attend pas à ce que l'exposition chronique donne lieu à des déclarations d'incidents.

Aucun incident mettant en cause l'ETU n'a été déclaré. Comme l'ETU est un produit de transformation généré par les EBDC, il est peu probable que des déclarations d'incident soient transmises à son sujet. Les déclarations d'incidents concerneraient vraisemblablement l'un des EBDC d'origine, et non l'ETU en particulier.

5.0 Valeur

5.1 Usages commerciaux pour lesquels des renseignements sur la valeur du métirame sont requis

On trouve à l'annexe III la liste des utilisations du métirame que le titulaire continue d'appuyer, mais dont la réévaluation indique des risques préoccupants. Tout renseignement sur l'existence et l'étendue de l'utilisation de produits chimiques pouvant se substituer au métirame pour les catégories d'utilisation et les maladies qui sont énumérées à l'annexe III, et tout autre renseignement sur l'existence, l'efficacité et le degré d'utilisation de pratiques de lutte antiparasitaire non chimiques pouvant remplacer l'une ou l'autre des utilisations homologuées du métirame sera accueilli avec reconnaissance par l'ARLA. Ce genre de renseignements lui permettra de préciser les solutions de lutte antiparasitaire durable pour les combinaisons de catégories d'utilisation et de pathogènes indiqués.

5.2 Valeur du métirame

5.2.1 Utilisations

Au Canada, le métirame est homologué pour la lutte contre diverses maladies causées par des champignons dans plusieurs cultures à grande échelle et cultures de verger, dont certaines des maladies les plus destructrices pour les végétaux : le mildiou de la vigne causé par *Plasmopara viticola*, la tavelure du pommier causée par *Venturia inaequalis*, l'alternariose (*Alternaria solani*) et le mildiou (*Phytophthora infestans*) sur les tomates et les pommes de terre, et la rouille de l'asperge causée par *Puccinia asparagi*. Il a déjà été utilisé sur les plantons de pommes de terre contre la gale commune transmise par les semences et la pourriture des semenceaux. Parmi ces utilisations du métirame, les plus importantes, qui supposent le traitement d'une grande proportion des cultures, comprennent les traitements foliaires contre la tavelure du pommier et contre l'alternariose et le mildiou sur les pommes de terre

5.2.2 Tavelure du pommier

La tavelure du pommier causée par *V. inaequalis* est la maladie fongique la plus grave touchant les pommiers au Canada. Elle cause des dommages aux feuilles, aux bourgeons de fleurs et aux fruits, dommages susceptibles d'entraîner une perte de rendement de 100 % (Solymar et Appleby, 2005). Une vaste gamme de fongicides sont homologués pour lutter contre la tavelure du pommier (Conseil canadien de l'horticulture, 2010). Parmi ces produits, les substituts les plus viables au métirame contre la tavelure du pommier sont les suivants : mancozèbe, captan, trifloxystrobine, myclobutanil et krésoxim-méthyl. Dans un programme idéal de lutte contre la tavelure du pommier en Ontario, par exemple, on fait habituellement jusqu'à quatre applications d'un fongicide de type EBDC comme le métirame ou le mancozèbe tôt dans la saison, puis au maximum deux applications d'un fongicide systémique comme la trifloxystrobine, le myclobutanil ou le krésoxim-méthyl, et au maximum quatre applications de captan (un fongicide agissant à de multiples sites) plus tard dans la saison, en général après la chute des pétales (Carter *et al.*, 2011). Dans les programmes de lutte contre les maladies des pommiers au Canada, le pourcentage de cultures traitées avec du mancozèbe est à peu près égal à celui des cultures traitées avec du métirame.

On a enregistré des cas d'acquisition d'une résistance à presque tous les fongicides systémiques par le pathogène causant la tavelure du pommier (Agriculture et Agroalimentaire Canada, 2004; Solymar et Appleby, 2005; British Columbia Ministry of Agriculture and Lands, 2008). Le métirame est donc un produit chimique précieux pour la lutte contre la tavelure du pommier et pour les programmes de lutte antiparasitaire intégrée visant à gérer l'acquisition de la résistance dans les vergers de pommiers au Canada, cela en raison de son effet préventif et du fait que son mode d'action s'exerce à de multiples sites, ce qui rend plus difficile le développement d'une résistance à ce fongicide.

5.2.3 Alternariose et mildiou sur les pommes de terre et les tomates

L'alternariose et le mildiou, causés respectivement par *Alternaria solani* et *Phytophthora infestans*, sont les maladies les plus répandues dans les cultures de pommes de terre et de tomates au Canada. Si on ne lutte pas contre le mildiou, il peut avoir un effet très dévastateur sur ces cultures. Un grand nombre de fongicides appartenant à divers groupes de fongicides selon la classification de ces produits aux fins de la gestion de la résistance sont homologués au Canada pour la lutte contre ces maladies (Agriculture et Agroalimentaire Canada, 2005). La plupart des fongicides utilisés pour lutter contre le mildiou sont également efficaces contre l'alternariose. Les substituts les plus viables au métirame contre le mildiou dans les cultures de pommes de terre sont les suivants : mancozèbe, chlorothalonil, azoxystrobine, mandipropamide, cymoxanil, cyazofamide, métalaxyl-m, fénamidone et fluaziname. On a répertorié des cas d'acquisition d'une résistance à certains de ces fongicides systémiques (par exemple, à l'azoxystrobine et au métalaxyl-m) par certains isolats des pathogènes causant l'alternariose et le mildiou au Canada (Peters *et al.*, 2008). L'utilisation du métirame pour lutter contre les maladies des pommes de terre est beaucoup moins répandue que l'utilisation du mancozèbe.

La mise en œuvre d'un programme de lutte antiparasitaire intégrée permet de lutter efficacement contre l'alternariose et le mildiou dans les cultures de pommes de terre et de tomates. Le métirame est un fongicide préventif pouvant être utilisé en alternance avec d'autres fongicides pour lutter contre les maladies des pommes de terre et des tomates au Canada, ce qui en fait un outil précieux dans le cadre d'un programme de lutte antiparasitaire intégrée. Vu l'acquisition d'une résistance à certains des fongicides homologués pouvant se substituer au métirame, les agriculteurs doivent maintenant se rabattre sur un programme plus strict d'applications répétées de fongicides préventifs (Agriculture et Agroalimentaire Canada, 2005). Cela souligne l'importance des fongicides préventifs actuellement homologués qui possèdent un mode d'action s'exerçant à de multiples sites comme le métirame.

5.2.4 Rouille de l'asperge

La rouille de l'asperge causée par *Puccinia asparagi* est une maladie qui cause d'importants dommages à cette culture. Le champignon se développe dans le feuillage de l'asperge et prive la plante d'éléments nutritifs vitaux; le feuillage sèche et tombe prématurément. Le métirame est le seul fongicide homologué au Canada pour lutter contre la rouille de l'asperge depuis que l'homologation du zinèbe a expiré, le 31 décembre 2010. Le zinèbe était recommandé pour cette utilisation en Ontario avant l'expiration de son homologation (Wukasch, 2009). Les autres substituts au métirame pour la lutte contre la rouille de l'asperge sont le propiconazole, le myclobutanil et le chlorothalonil. Le propiconazole et le myclobutanil sont des fongicides systémiques agissant à un seul site, et le chlorothalonil est un fongicide de contact dont l'action s'exerce à de multiples sites.

5.2.5 Gestion de la résistance

Le métirame est utilisé depuis longtemps au Canada sur des cultures à grande échelle et des cultures de verger. Jusqu'à maintenant, aucun cas d'acquisition d'une résistance à ce fongicide par des phytopathogènes n'a été signalé. Le métirame a un mode d'action multisite et, par conséquent, les champignons pathogènes n'ont pas tendance à développer une résistance à ce produit. Cette propriété fait du métirame un outil précieux pour la gestion de la résistance dans le cadre d'un programme de lutte antiparasitaire intégrée; il est utilisé comme fongicide en alternance avec différents produits ou en mélange en cuve avec d'autres fongicides dont le mode d'action s'exerce à un seul site, et pour lesquels le risque d'acquisition d'une résistance est élevé. Le métirame prolonge donc la vie utile des fongicides ayant un mode d'action à site unique qui sont homologués pour des usages similaires.

Étant donné que le mode d'action du métirame s'exerce à de multiples sites, que ce fongicide est compatible avec d'autres produits, qu'il possède une capacité de redistribution et que son coût de revient par traitement est plus bas que celui d'autres fongicides, le métirame est devenu l'un des produits chimiques les plus abondamment utilisés dans le cadre des programmes de lutte antiparasitaire intégrée visant les pommes et les pommes de terre. Une vaste portion de ces cultures est traitée chaque année avec ce fongicide. Par conséquent, le métirame est important dans la production de pommes et de pommes de terre au Canada.

6.0 Considérations relatives à la politique sur les produits antiparasitaires

6.1 Considérations relatives à la Politique de gestion des substances toxiques

La Politique de gestion des substances toxiques élaborée par le gouvernement fédéral vise à offrir des orientations sur la gestion des substances préoccupantes qui sont rejetées dans l'environnement. Elle prévoit la quasi-élimination des substances de la voie 1, substances qui répondent aux quatre critères précisés dans la politique, c'est-à-dire qu'elles sont persistantes (dans l'air, le sol, l'eau ou les sédiments), bioaccumulables, principalement anthropiques et toxiques aux termes de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement*.

Au cours du processus d'examen, le métirame et ses produits de transformation ont été évalués conformément à la Directive d'homologation DIR99-03⁶ de l'ARLA et d'après les critères qui définissent les substances de la voie 1. L'ARLA a tiré les conclusions suivantes :

- Le métirame ne satisfait pas à tous les critères de la voie 1 et ne peut donc pas être considéré comme étant une substance de la voie 1. Voir le tableau 10 de l'annexe IX pour la comparaison avec les critères qui définissent les substances de la voie 1.

⁶ DIR99-03, Stratégie de l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire concernant la mise en oeuvre de la politique de gestion des substances toxiques.

- Le métirame génère principalement les produits de transformation suivants, qui ne répondent pas à tous les critères définissant les substances de la voie 1 :
 - ETU, EBIS, EU, carbimide, DIDT, hydantoïne et méthylthiourée.

6.2 Produits de formulation et contaminants préoccupants pour la santé ou l'environnement

Au cours du processus d'examen, les contaminants présents dans le produit de qualité technique et les produits de formulation ainsi que les contaminants présents dans les préparations commerciales sont comparés à la *Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement* tenue à jour dans la *Gazette du Canada*⁷. La liste est employée comme on le décrit dans l'Avis d'intention de l'ARLA NOI2005-01⁸; elle se fonde sur les politiques et les règlements en vigueur, notamment la DIR99-03 et la DIR2006-02⁹. Elle tient compte du *Règlement sur les substances appauvrissant la couche d'ozone* (1998) pris en vertu de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* [substances désignées en vertu du Protocole de Montréal]. L'ARLA a tiré les conclusions suivantes :

- Le métirame de qualité technique et sa préparation commerciale, le fongicide en pâte granulée hydrodispersible Polyram DF, ne contiennent aucun des produits de formulation ou contaminants préoccupants pour la santé ou l'environnement mentionnés dans la *Gazette du Canada*.
- Il n'y a ni produit de formulation ni contaminant préoccupant associé à l'ETU, puisque cette substance n'est pas fabriquée en tant que produit de qualité technique ou utilisée sous forme de préparation commerciale.

⁷ Gazette du Canada, Partie II, volume 139, numéro 24, pages 2641 à 2643. *Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement*, et dans l'arrêté modifiant cette liste dans la Gazette au Canada, Partie II, volume 142, numéro 13, pages 1611 à 1613. Partie 1 : *Formulants qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement*; Partie 2 : *Formulants allergènes reconnus pour provoquer des réactions de type anaphylactique et qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement*; et Partie 3 : *Contaminants qui soulèvent de questions particulières en matière de santé ou d'environnement*.

⁸ NOI2005-01, *Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement en vertu de la nouvelle Loi sur les produits antiparasitaires*.

⁹ DIR2006-02, *Politique sur les produits de formulation et document d'orientation*.

7.0 Sommaire

7.1 Santé et sécurité humaines

La base de données toxicologiques sur le métirame contient des études publiées et des études inédites qui ont été prises en compte dans l'évaluation toxicologique. Elle comprenait une étude de la toxicité sur le plan du développement chez le lapin et une étude de la toxicité sur le plan de la reproduction chez le rat, mais il y avait des lacunes dans ces deux études. Il manquait une étude sur la neurotoxicité aiguë et une étude de la neurotoxicité sur le plan du développement. D'après les données accessibles, les critères d'effet traduisant la plus grande sensibilité étaient des effets sur la thyroïde et le système nerveux. Chez les rates gravides, on a constaté une augmentation des pertes post-implantation à des doses toxiques pour les mères. L'ensemble des données probantes indique que le métirame n'est pas génotoxique, mais l'ETU, un métabolite du métirame et de tous les autres EBDC, pose un risque de cancer préoccupant.

L'ETU est un métabolite des fongicides du groupe des EBDC, auquel on associe les matières actives mancozèbe, manèbe, métirame, zinèbe et nabame. À l'heure actuelle, le mancozèbe, le métirame et le nabame sont homologués pour utilisation au Canada. La base de données toxicologiques sur l'ETU contient de nombreuses études, publiées et inédites, qui ont été prises en compte dans l'évaluation toxicologique. Aux fins de la présente réévaluation, les études sur le plan de la reproduction ont été considérées comme complémentaires, et la base de données ne contenait pas d'étude de la neurotoxicité sur le plan du développement comportant des essais comparatifs (adultes par rapport aux jeunes) sur les effets touchant la thyroïde. La toxicité s'exerce surtout sur la thyroïde, le foie et le développement. Le risque de cancer associé à l'ETU a été évalué en utilisant une méthode fondée sur le q_1^* (sans seuil).

7.1.1 Risques professionnels

Pour les travailleurs qui mélangent, chargent et appliquent des produits contenant du métirame, les ME calculées sont supérieures à la ME cible pourvu que les mesures de protection supplémentaires recommandées soient appliquées : port d'une couche supplémentaire de vêtements protecteurs (comme une combinaison par-dessus une seule couche de vêtements, avec des gants, ainsi qu'un respirateur pendant l'application sur certaines cultures); mise en place de mesures techniques de protection (mélange et chargement à couvert, et cabine fermée pour certaines cultures); imposition de restrictions quant à la quantité de produit manipulée par jour (pommes, betteraves à sucre et pommes de terre seulement).

Pour les travailleurs qui retournent dans des champs ou des vergers ayant été traités, les ME n'étaient pas acceptables pour la grande majorité des tâches accomplies après le traitement, comme la récolte manuelle, le dépistage d'organismes nuisibles, l'irrigation et l'éclaircissage. À l'exception de quelques tâches mineures supposant peu de contact (comme le désherbage manuel des asperges ainsi que l'éclaircissage et le désherbage manuel des betteraves à sucre), selon le l'importance du contact avec le feuillage, des ME acceptables n'étaient atteintes que 27 à plus de 175 jours après l'application. On estime que de tels délais de sécurité ne sont pas praticables.

7.1.2 Risques alimentaires liés à la consommation d'aliments

Métirame

Le risque estimé relatif à l'exposition aiguë des femmes âgées de 13 à 49 ans ne dépassait pas la DARf, et il n'est pas préoccupant. Cependant, le risque estimé pour l'exposition chronique dépassait la DJA, et il est préoccupant.

Éthylèthiourée

Les risques estimés relatifs à l'exposition aiguë et chronique à l'ETU par la consommation d'aliments ne sont préoccupants pour aucune sous-population. Cependant, le risque de cancer associé à la consommation d'aliments, soit 9×10^{-6} , dépasse le seuil de 1×10^{-6} , et il est préoccupant.

7.1.3 Risque global lié à la consommation d'aliments et d'eau

On ne s'attend pas à ce que du métirame soit présent dans l'eau potable. Par conséquent, le risque global lié à la consommation d'aliments et d'eau potable n'a été évalué que pour l'ETU. Le risque estimé de manière déterministe pour l'exposition aiguë est inférieur à la DARf, et il n'est pas préoccupant. Le risque estimé relatif à l'exposition chronique est supérieur à la DJA de 7 %, mais il n'est pas jugé préoccupant compte tenu de certains paramètres prudents.

Le risque global de cancer estimé pour l'ETU, soit 12×10^{-6} , est préoccupant. Les expositions autres qu'en contexte professionnel (par exemple, exposition pendant des activités d'autocueillette et exposition occasionnelle associée au traitement des arbres fruitiers) n'ont pas été incluses dans l'évaluation globale parce que le risque de cancer associé à l'exposition à l'ETU par la consommation d'aliments et d'eau est à lui seul préoccupant.

7.1.4 Risques cumulatifs

L'utilisation du mancozèbe et de tout autre fongicide de type EBDC peut aussi entraîner une exposition à l'ETU par la consommation d'aliments et d'eau potable. À l'heure actuelle, le mancozèbe est le seul autre fongicide de type EBDC qui est homologué au Canada pour utilisation sur des aliments destinés à la consommation humaine, puisque le nabame n'est homologué que pour des usages industriels au Canada.

L'exposition à l'ETU dans l'environnement ou en contexte professionnel peut être attribuable à des sources d'ETU autres que les produits antiparasitaires. Ces sources sont réglementées de manière distincte (par la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement [1999]*), et elles ne sont pas prises en compte dans l'exposition associée à l'utilisation des pesticides.

Étant donné que l'exposition globale au métirame liée à la consommation d'aliments et d'eau est préoccupante, on n'a pas effectué d'évaluation des risques cumulatifs. Il est admis que les estimations de l'exposition liée à la consommation d'eau potable représentent effectivement l'exposition totale à l'ETU provenant de toutes les sources de pesticides (mancozèbe et métirame). Cependant, comme le risque global lié au métirame et au mancozèbe est estimé de manière indépendante, cette manière de procéder n'entraîne pas de surévaluation des risques.

Parmi les moyens de réduire les risques liés à l'exposition par le régime alimentaire figurent des modifications au profil d'emploi sur les cultures. Le titulaire peut proposer de telles modifications pendant la période de consultation.

Comme mesure additionnelle de réduction du risque global lié à l'exposition à l'ETU (provenant de tous les pesticides de type EBDC et de toutes les autres sources), l'ARLA propose d'ajouter l'énoncé suivant sur l'étiquette des produits contenant du mancozèbe et du métirame pendant la période d'élimination graduelle du métirame afin de limiter l'application de ces matières actives de manière à ce que la quantité totale de celles-ci ne dépasse pas la quantité maximale de mancozèbe ou de métirame qu'il est permis d'appliquer par saison.

« Si plus d'un produit contenant une matière active de type EBDC (mancozèbe ou métirame) est utilisé sur une culture pendant une saison de croissance donnée, la quantité totale de pesticides à base d'EBDC appliqués ne doit pas dépasser la dose saisonnière maximale d'EBDC prescrite par hectare pour chacun de ces EBDC pris individuellement. »

7.2 Risques pour l'environnement

L'utilisation du métirame aux doses d'application et selon le profil d'emploi qui sont actuellement homologués pose un risque pour les organismes terrestres et aquatiques, notamment pour les arthropodes utiles, les oiseaux et les petits mammifères sauvages, les invertébrés d'eau douce, les poissons, les algues et les amphibiens.

Souvent, il est difficile de réduire les effets sur l'écosystème terrestre en raison de la présence d'espèces non ciblées dans les sites traités. On peut réduire les risques pour les insectes utiles vivant dans des habitats adjacents au site de traitement en limitant la dérive de pulvérisation. Des énoncés appropriés au sujet des dangers pour l'environnement figurent sur l'étiquette des produits pour sensibiliser les utilisateurs à l'importance de réduire les risques pour les insectes utiles. Pour les autres organismes terrestres comme les oiseaux et les mammifères, les moyens permettant de réduire les risques sont restreints; on peut notamment diminuer les doses d'application, le nombre d'applications ou la fréquence des applications, selon l'effet de ces mesures sur l'efficacité du produit. Néanmoins, des risques sur le plan de la reproduction demeurent pour les oiseaux et les mammifères même si l'on réduit les doses et le nombre d'applications.

À la dose d'application actuellement homologuée, le métirame pose un risque pour les organismes aquatiques. Une évaluation des risques fondée sur la contamination des milieux aquatiques par la dérive de pulvérisation et le ruissellement indique que le métirame pose un risque pour les organismes aquatiques. Les risques découlant de la dérive de pulvérisation peuvent être adéquatement réduits grâce au respect de zones tampons.

7.3 Valeur

Le métirame est homologué pour la lutte contre une vaste gamme de maladies causées par les champignons ayant une incidence économique dans les cultures à grande échelle et les cultures de verger. Parmi les utilisations les plus importantes du métirame figurent les traitements foliaires destinés à combattre la tavelure du pommier, l'alternariose et le mildiou dans les cultures de pommes de terre et la rouille de l'asperge. Le mode d'action du métirame est multisite, ce qui fait de ce produit un outil précieux pour la gestion de la résistance dans le cadre des programmes de lutte antiparasitaire intégrée pour la plupart des combinaisons de catégories d'utilisation et de pathogènes homologués.

8.0 Projet de décision d'homologation

L'ARLA propose l'élimination graduelle de toutes les utilisations du métirame au Canada parce qu'elles ne respectent pas les normes en vigueur en matière de protection de la santé humaine et de l'environnement. Pendant la période d'élimination graduelle, elle propose de mettre en place des mesures additionnelles de réduction des risques à l'égard de ces utilisations afin de limiter les risques pour la santé humaine et l'environnement. L'ARLA a déterminé quelles données additionnelles permettraient d'approfondir l'évaluation des risques liés au métirame. Pendant la période de consultation, le titulaire peut présenter ces données ou proposer des modifications au profil d'emploi afin de répondre aux préoccupations que suscitent les risques.

8.1 Mesures réglementaires proposées

8.1.1 Mesures réglementaires proposées pour la protection de la santé humaine

8.1.1.1 Renseignements toxicologiques

À titre de mesure additionnelle pendant la période d'élimination graduelle du métirame, les mises en garde suivantes doivent figurer sur l'étiquette du produit technique :

« Sensibilisant cutané potentiel : Les fongicides de type EBDC peuvent causer une irritation de la peau, des voies respiratoires et des yeux. »

8.1.1.2 Définition du résidu et des limites maximales de résidus aux fins de l'évaluation des risques et de l'application de la loi – Décision provisoire d'élimination graduelle

Étant donné que l'on ne dispose actuellement d'aucune méthode d'analyse propre aux fongicides de type EBDC (y compris le métirame) permettant de vérifier la conformité à la loi, la définition actuelle du résidu, établie conformément à la LPA, est l'« éthylènebis(dithiocarbamate) de manganèse et de zinc (polymérique) », qui est commune à tous les pesticides du groupe des EBDC. L'ARLA propose de modifier cette définition pour la remplacer par ce qui suit : « métirame exprimé en disulfure de carbone (CS₂) ». Le changement proposé restera en suspens jusqu'à ce que des données d'essais sur le terrain acceptables du point de vue des bonnes pratiques agricoles en vigueur au Canada soient mises à la disposition de l'ARLA.

La définition du résidu d'ETU, aux fins de l'évaluation des risques et de la fixation des LMR, est l'« éthylèthiourée ».

8.1.1.3 Limites maximales de résidus de métirame dans les aliments

En général, après avoir terminé la réévaluation d'un pesticide, l'ARLA prévoit de mettre à jour les LMR en vigueur au Canada et d'éliminer les LMR qui ne sont plus appuyées. Toutefois, l'ARLA reconnaît que les parties intéressées peuvent vouloir maintenir une LMR donnée même si un produit n'est pas homologué au Canada afin de permettre l'importation légale au pays de produits traités. L'ARLA exige les mêmes données sur la chimie et la toxicologie pour les LMR visant les denrées importées que pour appuyer l'homologation des utilisations sur des aliments destinés à la consommation humaine au Canada. De plus, l'ARLA exige des données sur les résidus qui sont représentatives des conditions d'utilisation dans les pays exportateurs, de la même façon qu'elle exige des données sur les résidus représentatives pour appuyer l'utilisation du pesticide au Canada. Ces exigences permettent à l'ARLA de déterminer si les LMR sont nécessaires, et de garantir qu'elles ne donnent pas lieu à des risques inacceptables pour la santé.

Des LMR communes pour les utilisations au Canada et pour les denrées importées ont été fixées pour le métirame et les autres EBDC sur les produits alimentaires homologués. Elles sont précisées dans la liste de LMR fixées en application de la LPA qui est publiée à la page Limites maximales de résidus pour pesticides du site Web de Santé Canada. À l'heure actuelle, les fongicides du groupe EBDC, dont font partie le mancozèbe et le métirame, sont homologués en vertu de la LPA. Les LMR fixées pour les fongicides du groupe EBDC compte tenu de leurs utilisations au Canada et dans d'autres pays sont les suivantes : 7 ppm dans les pommes, le brocoli, les choux de Bruxelles, les choux, le chou-fleur, les aubergines, le raisin, la laitue, les champignons, les oignons (verts), les poires et les poivrons; 5 ppm dans le céleri et 4 ppm dans les concombres et les tomates.

En vertu du paragraphe B.15.002(1) du *Règlement sur les aliments et drogues*, la LMR dans ou sur les aliments pour lesquels il n'existe aucune LMR est de 0,1 ppm. Aux termes de ce paragraphe, les résidus ne doivent pas dépasser 0,1 ppm (LMR générale aux fins de l'application de la loi). Cependant, cette LMR générale pourrait faire l'objet de modifications, comme l'indique le Document de travail DIS2006-01, intitulé *Abrogation de la norme générale relative à la limite maximale de résidus de 0,1 ppm pour les résidus de pesticides dans les aliments [Règlement B.15.002(1)]*. Si la LMR générale est abrogée, une stratégie de transition sera mise en place afin de permettre l'établissement de LMR permanentes pour des denrées précises.

Comme le métirame appartient aux fongicides du groupe des EBDC, des modifications devront être apportées aux LMR afin de tenir compte des projets d'homologation de tous les composés de type EBDC.

8.1.1.4 Limites maximales de résidus d'ETU dans les aliments

Aucune LMR n'a été fixée pour l'ETU. Néanmoins, les résidus dans les aliments, quelle qu'en soit la source, sont réglementés séparément aux termes des articles B.01.046 et B.01.047 du *Règlement sur les aliments et drogues*. Aucune modification n'est proposée pour cette LMR.

8.1.1.5 Mesures additionnelles proposées au cours de la période d'élimination graduelle pour réduire l'exposition au métirame pendant le mélange, le chargement et l'application du produit et après le traitement

Les mesures réglementaires suivantes sont requises comme mesures additionnelles de protection pendant la période d'élimination graduelle du métirame.

Granulés hydrodispersibles dans des emballages hydrosolubles

La préparation de métirame sous forme de granulés hydrodispersibles actuellement homologuée doit être offerte dans un emballage hydrosoluble. Le titulaire doit inclure un mode d'emploi et des mises en garde concernant les emballages hydrosolubles sur l'étiquette de toutes les préparations commerciales.

Mises en garde

Il existe un risque d'exposition pour les non-utilisateurs découlant de la dérive de pulvérisation après l'application du pesticide dans des zones agricoles. Afin de promouvoir des pratiques optimales de gestion et de réduire l'exposition humaine à la dérive de pulvérisation et aux résidus laissés par la dérive de pulvérisation, l'énoncé suivant doit figurer sur l'étiquette :

« Appliquer seulement lorsque le risque de dérive vers des zones habitées ou d'activités humaines (maisons, chalets, écoles, aires de loisirs) est minime. Tenir compte de la vitesse et de la direction du vent, des inversions de température, du matériel d'application et des réglages du pulvérisateur. »

Mesures techniques de protection et équipement de protection individuelle

Les énoncés ci-dessous doivent être modifiés (ou ajoutés) pour inclure les indications suivantes sur les étiquettes concernées afin de réduire les risques d'exposition au métirame.

« Porter une combinaison de travail par-dessus un pantalon long et un vêtement à manches longues ainsi que des gants résistant aux produits chimiques pendant le mélange, le chargement et l'application du produit ainsi que durant le nettoyage et la réparation du matériel. Le port de gants résistant aux produits chimiques n'est pas nécessaire dans le cas d'une rampe de pulvérisation. Les préposés à l'application par voie aérienne doivent porter un pantalon long, un vêtement à manches longues et des gants résistant aux produits chimiques. »

Pour les scénarios d'utilisation suivants, l'étiquette de tous les produits doit exiger le port d'un équipement de protection individuelle supplémentaire ou la mise en place de mesures techniques de protection, ou comporter des restrictions.

Pommes

Pulvérisateur pneumatique

- Limiter la quantité de m.a. manipulée par jour à 45 kg par personne (environ 9,5 ha à raison de 4,8 kg m.a./ha).
- Pendant l'application à l'aide d'un pulvérisateur pneumatique, utiliser une cabine fermée qui forme une barrière physique et fournit une protection des voies respiratoires (par exemple, un dispositif de filtration des poussières et des brouillards ou un dispositif de purification des vapeurs et des gaz). La cabine fermée doit posséder une barrière résistante aux produits chimiques qui entoure complètement l'occupant et prévient tout contact avec les pesticides hors de la cabine.

Asperges, céleri, tomates et carottes

Rampe de pulvérisation

- Pendant l'application à l'aide d'une rampe de pulvérisation, les préposés à l'application doivent porter soit un respirateur muni d'une cartouche éliminant les vapeurs organiques approuvée par le NIOSH/la MSHA/le BHSE avec un préfiltre approuvé pour les pesticides OU un boîtier approuvé par le NIOSH/la MSHA/le BHSE pour les pesticides.

Raisin

Pulvérisateur pneumatique

- Pendant l'application à l'aide d'un pulvérisateur pneumatique, utiliser une cabine fermée qui forme une barrière physique et fournit une protection des voies respiratoires (par exemple, un dispositif de filtration des poussières et des brouillards ou un dispositif de purification des vapeurs et des gaz). La cabine fermée doit posséder une barrière résistante aux produits chimiques qui entoure complètement l'occupant et prévient tout contact avec les pesticides hors de la cabine.

Betteraves à sucre et pommes de terre

Rampe de pulvérisation

- Limiter la quantité de m.a. manipulée par jour à 125 kg par personne (environ 70 ha à raison de 1,8 kg m.a./ha).
- Pendant l'application à l'aide d'une rampe de pulvérisation, les préposés à l'application doivent porter soit un respirateur muni d'une cartouche éliminant les vapeurs organiques approuvée par le NIOSH/la MSHA/le BHSE avec un préfiltre approuvé pour les pesticides OU un boîtier approuvé par le NIOSH/la MSHA/le BHSE pour les pesticides.

Pommes de terre

Matériel d'application par voie aérienne

- Limiter la quantité de m.a. manipulée par jour à 195 kg par personne (environ 110 ha à raison de 1,8 kg m.a./ha).

Délais de sécurité

Les délais de sécurité nécessaires pour atteindre les ME cibles sont présentés ci-dessous. Cependant, comme ils ne sont pas praticables, des consultations seront nécessaires pour établir des délais de sécurité provisoires.

Tableau 8.1.1.4 Délais de sécurité recommandés

Culture	Activité	Délai de sécurité (jour)
Pommes	Récolte manuelle	> 170
	Irrigation manuelle	146
	Élagage; dépistage d'organismes nuisibles	132
	Désherbage manuel	98
	Dépistage d'organismes nuisibles; irrigation	27
Asperges	Désherbage manuel	71
	Récolte manuelle	12 heures
Céleri	Irrigation; dépistage d'organismes nuisibles	142
	Désherbage manuel	119
	Récolte manuelle	71
Tomates	Irrigation; dépistage d'organismes nuisibles	101
	Désherbage manuel	86
	Récolte manuelle	71
Carottes	Irrigation; dépistage d'organismes nuisibles	125
	Irrigation; dépistage d'organismes nuisibles	32
Betteraves à sucre	Éclaircissage; désherbage manuel	79
	Irrigation; dépistage d'organismes nuisibles	12 heures
Pommes de terre	Éclaircissage; désherbage manuel	133
	Écimage-rognage; incision annulaire	62
Raisin	Récolte manuelle	> 175
	Irrigation manuelle	165
	Dépistage d'organismes nuisibles; désherbage manuel	75
	Récolte manuelle	55

8.1.1.6 Mesures proposées pour réduire les risques d'exposition par le régime alimentaire

Pour réduire les risques liés à l'exposition par le régime alimentaire, on peut notamment modifier le profil d'emploi sur les cultures. Le titulaire peut proposer de telles modifications pendant la période de consultation.

Comme mesure additionnelle de réduction du risque global lié à l'exposition à l'ETU (provenant de tous les pesticides de type EBDC et de toutes les autres sources), l'ARLA propose d'ajouter l'énoncé suivante sur l'étiquette du mancozèbe et du métirame pendant la période d'élimination graduelle du métirame, afin de limiter l'application de ces matières actives de manière à ce que la quantité totale de celles-ci ne dépasse pas la quantité maximale de mancozèbe ou de métirame qu'il est permis d'appliquer par saison.

« Si plus d'un produit contenant une matière active de type EBDC (mancozèbe ou métirame) est utilisé sur une culture pendant une saison de croissance donnée, la quantité totale des pesticides à base d'EBDC appliqués ne doit pas dépasser la dose saisonnière maximale d'EBDC prescrite par hectare pour chacun de ces EBDC pris individuellement. »

8.1.2 Mesures réglementaires proposées à l'égard de l'environnement

Afin de réduire les effets du métirame sur l'environnement, des mesures de réduction des risques sous forme de mises en garde sur l'étiquette, de doses d'application réduites et de zones tampons sont nécessaires.

Les énoncés ci-dessous doivent également figurer sur l'étiquette des produits afin de réduire les risques pour l'environnement pendant la période d'élimination graduelle du métirame.

Ajouter aux étiquettes une rubrique intitulée **DANGERS ENVIRONNEMENTAUX**, sous laquelle figureront les énoncés suivants :

- TOXIQUE pour les organismes aquatiques. Respecter les zones tampons indiquées sous la rubrique MODE D'EMPLOI.
- TOXIQUE pour les petits mammifères sauvages.
- TOXIQUE pour les oiseaux.
- TOXIQUE pour certains insectes utiles. Limiter le plus possible la dérive de pulvérisation afin de réduire les effets nocifs pour les insectes utiles vivant dans les habitats à proximité des sites traités, comme les haies ou les boisés.
- Afin de réduire le risque de contamination des habitats aquatiques par le ruissellement en provenance des sites traités, éviter d'appliquer ce produit sur des pentes modérées ou abruptes et sur des sols compactés ou argileux.
- Éviter d'appliquer ce produit lorsque de fortes pluies sont prévues.
- Le risque de contamination des milieux aquatiques par le ruissellement peut être réduit par l'aménagement d'une bande de végétation entre le site traité et le plan d'eau.
- L'emploi de ce produit chimique peut entraîner la contamination des eaux souterraines, surtout en présence d'un sol perméable (par exemple, sol sablonneux) ou d'une nappe phréatique peu profonde.

Ajouter, sous la rubrique MODE D'EMPLOI GÉNÉRAL, après les INSTRUCTIONS POUR LE MÉLANGE :

- Comme ce pesticide n'est pas homologué pour lutter contre les organismes nuisibles en milieu aquatique, **NE PAS** l'utiliser pour combattre les organismes nuisibles aquatiques.
- **NE PAS** contaminer les sources d'approvisionnement en eau d'irrigation ou en eau potable pendant le nettoyage du matériel ou de l'élimination des déchets.

Énoncés relatifs aux zones tampons devant figurer sur l'étiquette des produits

Ajouter, sous la rubrique **DANGERS ENVIRONNEMENTAUX** :

TOXIQUE pour les organismes aquatiques. Respecter les zones tampons indiquées à la rubrique MODE D'EMPLOI.

Ajouter, sous la rubrique **MODE D'EMPLOI** :

Application à l'aide d'un pulvérisateur agricole : **NE PAS** appliquer par calme plat ni lorsque le vent souffle en rafales. **NE PAS** pulvériser des gouttelettes dont le diamètre est inférieur à celui des gouttelettes de taille moyenne selon la classification de l'American Society of Agricultural Engineers (ASAE). La rampe de pulvérisation doit se trouver tout au plus à 60 cm au-dessus de la culture ou du sol.

Application par pulvérisateur pneumatique : **NE PAS** appliquer par calme plat ni lorsque le vent souffle en rafales. **NE PAS** diriger le jet de pulvérisation au-dessus des végétaux à traiter. Fermer les buses qui pointent vers l'extérieur à l'extrémité des rangées et dans les rangées extérieures. **NE PAS** appliquer lorsque la vitesse du vent est supérieure à 16 km/h au site de traitement d'après les lectures prises hors de cette zone, du côté face au vent.

Application par voie aérienne : **NE PAS** appliquer par calme plat ni lorsque le vent souffle en rafales. **NE PAS** appliquer lorsque la vitesse du vent est supérieure à 16 km/h à une altitude correspondant à la hauteur de vol au-dessus du site d'application. **NE PAS** pulvériser des gouttelettes dont le diamètre est inférieur à celui des gouttelettes de taille moyenne selon la classification de l'American Society of Agricultural Engineers (ASAE). Afin de réduire la dérive causée par les turbulences en bout d'ailes, les buses **NE DOIVENT PAS** être distribuées sur plus de 65 % de l'envergure des ailes ou du rotor.

Zones tampons

Des zones tampons **NE** sont **PAS** requises lorsqu'on utilise les méthodes ou le matériel de pulvérisation suivants : pulvérisateur portatif ou à réservoir dorsal et traitement localisé.

Il faut respecter les zones tampons indiquées dans le tableau qui suit entre le point d'application directe du produit et la limite sous le vent la plus rapprochée des habitats d'eau douce sensibles (lacs, rivières et ruisseaux, bourbiers, étangs, fondrières des Prairies, marais, réservoirs et milieux humides) et des habitats marins ou estuariens sensibles.

Méthode d'application	Culture		Zones tampons (mètres) requises pour la protection des habitats aquatiques de profondeur :	
			Inférieure à 1 m	Supérieure à 1 m
Pulvérisateur agricole*	Betteraves à sucre, asperges, carottes, céleri, tomates et pommes de terre		3	2
Pulvérisateur pneumatique	Raisin	En début de croissance	20	10
		En fin de croissance	10	4
	Pommes	En début de croissance	35	25
		En fin de croissance	25	15
Voie aérienne	Pommes de terre	Voilure fixe	90	25
		Voilure tournante	65	20

*

*Dans le cas du pulvérisateur agricole, il est possible de réduire les zones tampons au moyen d'écrans et de cônes de réduction de la dérive. Les pulvérisateurs dont la rampe de pulvérisation est équipée d'un écran sur toute sa longueur et qui s'étend jusqu'au couvert végétal permettent de réduire de 70 % la zone tampon figurant sur l'étiquette. L'utilisation d'une rampe de pulvérisation dont chaque buse est munie d'un écran conique fixé à une hauteur inférieure à 30 cm au-dessus du couvert végétal permet de réduire la zone tampon de 30 %.

8.2 Exigences en matière de données supplémentaires

Pendant la période de consultation, le titulaire peut soumettre les données suivantes ou proposer des modifications au profil d'emploi pour répondre aux préoccupations suscitées par les risques.

8.2.1 Données toxicologiques

Métirame

CODO 4.5.1 Étude de la toxicité sur le plan de la reproduction pour deux générations de rats

CODO 4.5.12 Étude de la neurotoxicité aiguë

CODO 4.5.14 Étude de la neurotoxicité sur le plan du développement

CODO 4.5.3 Étude de la toxicité sur le plan du développement chez le lapin

Éthylènthiourée

CODO 4.5.1 Étude de la toxicité sur le plan de la reproduction pour deux générations de rats

CODO 4.5.14 Étude de la neurotoxicité sur le plan du développement, avec essais comparatifs (adultes par rapport aux jeunes) sur les effets touchant la thyroïde

ou

Une étude prolongée de la toxicité sur le plan de la reproduction sur une génération avec cohortes d'étude de la toxicité sur le plan de la reproduction et cohortes d'étude de la neurotoxicité sur le plan du développement peut être présentée pour répondre aux CODO 4.5.1 et 4.5.14.

8.2.3 Données relatives à l'exposition en contexte professionnelle

Les études suivantes pourraient aider à approfondir l'évaluation des risques liés à l'exposition au métirame en contexte professionnel :

- CODO 5.2 Description des utilisations et des scénarios (toutes les utilisations), à savoir une description complète de l'utilisation du produit et des activités humaines associées à son utilisation. De manière plus précise, on demande des renseignements sur le nombre moyen de jours pendant lesquels le métirame est utilisé, sur une base annuelle, et sur le nombre moyen de jours pendant lesquels des tâches sont effectuées après le traitement, sur une base annuelle. Il faudrait aussi préciser si ces tâches coïncident avec l'application du métirame.
- CODO 5.9 Données sur les résidus foliaires à faible adhérence représentatives de plusieurs des cultures sur lesquelles l'utilisation du métirame est homologuée et représentatives des régions climatiques canadiennes, pour le métirame et l'ETU.
- CODO 5.14 Autres études, données ou rapports, à savoir des données sur la stabilité en mélange en cuve qui permettent de quantifier la formation d'ETU dans les préparations de métirame.

Il est à noter que, même si toutes les données indiquées ci-dessus sont soumises, le fait d'approfondir les estimations de l'exposition ne permettra pas nécessairement d'atteindre les ME cibles pour les tâches effectuées après le traitement.

8.2.4 Données relatives à la chimie des résidus dans les aliments

- CODO 7.4.1 Essais supervisés sur les résidus en conditions naturelles, menés en conformité avec les bonnes pratiques agricoles en vigueur au Canada sur des cultures d'asperges, de carottes, de céleri, de raisin, de betteraves à sucre et de tomates, si le titulaire appuie le maintien de l'homologation pour ces différentes cultures. Il faut fournir des données sur les résidus de métirame et d'ETU.
- CODO 8.6 Données additionnelles pour caractériser l'exposition possible à l'ETU par la consommation d'eau potable. D'après les risques établis pour la santé humaine découlant des résidus d'ETU susceptibles d'être présents dans l'eau, des données de confirmation sur la contamination de l'eau doivent être soumises pour réduire le risque d'exposition établi.

8.2.5 Données relatives à l'environnement

L'ARLA ne disposait d'aucun renseignement sur la toxicité de l'ETU pour les oiseaux. Comme l'évaluation des risques révèle que l'ETU pourrait poser un risque pour les mammifères, des données sur la toxicité de l'ETU pour les oiseaux sont exigées.

Études sur l'éthylèthiourée

CODO 9.6.1	Sommaire sur les oiseaux sauvages
CODO 9.6.2	Études sur l'exposition aiguë
CODO 9.6.2.1	Exposition par voie orale (DL ₅₀) du colin de Virginie ou
CODO 9.6.2.2	Exposition par voie orale (DL ₅₀) du canard colvert
CODO 9.6.3.1	Toxicité sur le plan de la reproduction chez le colin de Virginie ou
CODO 9.6.3.2	Toxicité sur le plan de la reproduction chez le canard colvert

8.2.6 Données relatives à la valeur

- Données quantitatives ou qualitatives sur l'importance économique et sociale du métirame pour des industries précises.
- Commentaires sur la viabilité de l'utilisation de produits chimiques de remplacement ou de pratiques de lutte antiparasitaire par des moyens non chimiques pour les combinaisons de catégories d'utilisation et de pathogènes concernées.
- Autres avantages et renseignements sur la contribution du mancozèbe à la lutte antiparasitaire et à l'agriculture durables au Canada.

Liste des abréviations

↑	augmentation
↓	diminution
♀	femelle
♂	mâle
ADN	acide désoxyribonucléique
ARLA	Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
CAS	Chemical Abstracts Service
CE ₅₀	concentration ayant un effet sur 50 % de la population
CEE	concentration estimée dans l'environnement
CL ₅₀	concentration létale à 50 % (concentration causant 50 % de mortalité dans la population à l'essai)
cm	centimètre
cm ²	centimètre carré
CMEO	concentration minimale entraînant un effet observé
CPG	chromatographie en phase gazeuse
CSEO	concentration sans effet observé
CT	coefficient de transfert
DARf	dose aiguë de référence
DEEM	Dietary Exposure Evaluation Model
DIDT	5,6-dihydro-3 <i>H</i> -imidazo[2,1- <i>c</i>]-1,2,4-dithiazole-3-thione
DJA	dose journalière admissible
DL ₅₀	dose létale à 50 % (dose causant 50 % de mortalité dans la population à l'essai)
DMENO	dose minimale entraînant un effet nocif observé
DS	délai de sécurité
DSENO	dose sans effet nocif observé
DSEO	dose sans effet observé
EBDC	éthylènebis(dithiocarbamate)
EBIS	éthylènebis(sulfure d'isothiocyanate)
EDA	éthylènediamine
EPA	United States Environmental Protection Agency
EPI	équipement de protection individuelle
EQE	exposition quotidienne estimée
ETU	éthylèneathiourée
EU	éthylèneurée
EXAMS	Exposure Analysis Modeling System
F0	génération parentale
F1	première génération filiale
F2	deuxième génération filiale
FBC	facteur de bioconcentration
FNI	fraction non identifiée
g	gramme
h	heure
ha	hectare
IUPAC	Union internationale de chimie pure et appliquée

j	jour
JMPR	Réunion conjointe FAO/OMS sur les résidus de pesticides
K_{co}	coefficient d'adsorption sur le carbone organique
K_d	coefficient de partage sol-eau
kg	kilogramme
K_{oe}	coefficient de partage <i>n</i> -octanol-eau
L	litre
LMR	limite maximale de résidus
m	mètre
m.a.	matière active
m^3	mètre cube
ME	marge d'exposition
mg	milligramme
MSHA	Mine Safety and Health Administration
N-DIF	détecteur d'azote à ionisation de flamme
N-DPF	détecteur d'azote à photométrie de flamme
NIOSH	National Institute for Occupational Safety and Health
NS	non spécifié
NTP	National Toxicology Program
p.c.	poids corporel
PC	préparation commerciale
PGST	Politique de gestion des substances toxiques
pH	-log10 de la concentration en ions hydrogène
PHED	Pesticide Handlers Exposure Database
pK_a	constante de dissociation
PODP	premier ordre double en parallèle
POMC	premier ordre multi-compartiments (cinétique)
POS	premier ordre simple (cinétique)
ppm	parties par million
PRZM	Pesticide Root Zone Model
q_1^*	risque unitaire de cancer
RED	<i>Reregistration Eligibility Decision</i> (document de l'EPA)
S9	système d'activation métabolique provenant d'un mammifère
$t_{1/2}$	demi-vie
T_3	triiodothyronine
T_4	thyroxine
TD ₅₀	temps de dissipation à 50 % (temps requis pour que la concentration baisse de 50 %)
TD ₉₀	temps de dissipation à 90 % (temps requis pour que la concentration baisse de 90 %)
TL ₅₀	taux létal à 50 %
TSH	thyroestimuline
UV	ultraviolet
μg	microgramme

Annexe I Produits contenant du métirame homologués au Canada (sauf les produits abandonnés ou ceux faisant l'objet d'une demande d'abandon) en date du 31 octobre 2012

Numéro d'homologation	Catégorie	Titulaire	Nom du produit	Type de formulation	Garantie (métirame)
20084	Produit technique	BASF Canada Inc.	Métirame technique (Polyram)	Solide	89 %
20087	Usage commercial	BASF Canada Inc.	Fongicide en pâte granulée hydrodispersible Polyram DF	Granulés mouillables	80 %
30395	Usage commercial	BASF Canada Inc.	Cabrio Plus	Granulés mouillables	55 %

Annexe II Utilisations homologuées au Canada pour les produits à usage commercial contenant du métirame (sauf les utilisations des produits abandonnés ou des produits faisant l'objet d'une demande d'abandon) en date du 31 octobre 2012

Catégorie d'utilisation	Maladie	Type de formulation	Méthode et matériel d'application	Dose d'application (kg m.a.ha)		Nombre maximal d'applications par année ¹	Nombre habituel de jours entre les applications ¹	Utilisation appuyée par le titulaire?	Commentaires
				Dose unique maximale	Dose cumulative maximale				
Catégorie d'utilisation 10 : Traitement des semences destinées à la consommation humaine ou animale									
Traitement des plantons de pommes de terre	Gale commune transmise par les semences, pourriture des semenceaux	Poudre	Non indiqués	1,45 à 2,10	2,90 à 4,20	1 ou 2 (si le planton traité est coupé après le traitement initial)	Non indiqué	Non	Il est rare que deux traitements soient effectués.
Catégories d'utilisation 13 et 14 : Cultures en milieu terrestre destinées à la consommation animale et cultures en milieu terrestre destinées à la consommation humaine									
Pomme	Tavelure du pommier, rouille, rouille du cognassier	Granulés mouillables	Au sol	3,6 à 4,8	14,4 à 19,2	Non indiqué [4]	Non indiqué [7]	Oui	
	Tavelure du pommier, blanc			2,40 kg métirame/ha + 0,136 kg myclobutanil/ha sous forme de mélange en cuve	14,4 kg métirame/ha + 0,816 kg myclobutanil/ha sous forme de mélange en cuve	Application en mélange en cuve : 6	Non indiqué [7]	Oui	
Pomme de terre	Alternariose, mildiou		Au sol et par voie aérienne	0,88 à 1,8	8,8 à 18,0	Non indiqué [10]	5	Oui	
Catégorie d'utilisation 14 : Cultures en milieu terrestre destinées à la consommation humaine									
Asperge	Rouille de l'asperge	Granulés mouillables	Au sol	1,8 à 2,6	7,2 à 10,4	4	7	Oui	
Carotte	Brûlure cercosporéenne, alternariose			1,8	7,2	Non indiqué [4]	7	Oui	
Céleri	Brûlure hâtive, brûlure tardive			1,8 à 2,6 kg/ha	7,2 à 10,4	Non indiqué [4]	7	Oui	
Raisin	Mildiou, pourriture noire	Granulés mouillables		1,6 kg/1 000 L eau = 1,6 kg/ha	4,8	3	Non indiqué [7]	Oui	
		Poudre		3,52 à 4,64	10,56 à 13,92			Non	

Catégorie d'utilisation	Maladie	Type de formulation	Méthode et matériel d'application	Dose d'application (kg m.a.ha)		Nombre maximal d'applications par année ¹	Nombre habituel de jours entre les applications ¹	Utilisation appuyée par le titulaire?	Commentaires
				Dose unique maximale	Dose cumulative maximale				
Betterave à sucre	Cercosporose	Granulés mouillables	Au sol	1,8	3,6	Non indiqué [2]	7	Oui	
Tomate	Anthracnose, septoriose			2,6	10,4	Non indiqué [4]	7	Oui	
	Alternariose, mildiou, taches grises	Granulés mouillables		1,8	7,2			Oui	

Remarque : Les valeurs entre crochets sont proposées par le titulaire.

Annexe III Utilisations au Canada de produits à usage commercial contenant du métirame en fonction des combinaisons catégorie d'utilisation-maladie pour lesquelles des risques préoccupants ont été relevés

Catégorie d'utilisation	Maladie	Utilisation appuyée du métirame ¹ ?	Préoccupations relevées dans le cadre de l'évaluation des risques ² ?	Description des préoccupations relevées dans le cadre de l'évaluation des risques
Catégorie d'utilisation 10 : Traitement des semences				
Traitement des plantons de pommes de terre	Gale commune transmise par les semences, pourriture des semenceaux	Non	Oui	Sans objet
Catégories d'utilisation 13 et 14 : Cultures en milieu terrestre destinées à la consommation animale et cultures en milieu terrestre destinées à la consommation humaine				
Pomme	Tavelure du pommier, rouille, rouille du cognassier, blanc	Oui	Oui	Voir les sections 3.0 et 4.0.
Pomme de terre	Alternariose, mildiou	Oui	Oui	Voir les sections 3.0 et 4.0.
Catégorie d'utilisation 14 : Cultures en milieu terrestre destinées à la consommation humaine				
Asperge	Rouille de l'asperge	Oui	Oui	Voir les sections 3.0 et 4.0.
Carotte	Brûlure cercosporéenne, alternariose	Oui	Oui	Voir les sections 3.0 et 4.0.
Céleri	Brûlure hâtive, brûlure tardive	Oui	Oui	Voir les sections 3.0 et 4.0.
Raisin	Mildiou, pourriture noire	Oui	Oui	Voir les sections 3.0 et 4.0.
Betterave à sucre	Cercosporose	Oui	Oui	Voir les sections 3.0 et 4.0.
Tomate	Anthraxose, septoriose, alternariose, mildiou, taches grises	Oui	Oui	Voir les sections 3.0 et 4.0.

¹Oui = utilisation appuyée par le titulaire; partiellement = le titulaire n'appuie pas l'utilisation du produit sous forme de poudre pour cette catégorie d'utilisation; non = le titulaire n'appuie pas l'utilisation.

²Oui = des risques préoccupants sont associés à cette utilisation.

Annexe IV Profil de toxicité et critères d'effet utilisés pour l'évaluation des risques sanitaires liés au métirame et à l'ETU

Tableau 1 Profil de toxicité du métirame selon l'ARLA et les examens effectués à l'étranger

Remarque : Sauf indication contraire, les effets indiqués ci-dessous se produisent ou sont présumés se produire chez les deux sexes.

Étude, espèce et nombre d'animaux par groupe	Dose et pureté de la substance à l'essai	DSENO (mg/kg p.c./j)	Résultats et effets
Études sur la métabolisation et la toxicocinétique			
Absorption Distribution Métabolisation Excrétion Rat, souche inconnue Jusqu'à 5/sexe N° de l'ARLA 1252882	a) 5/sexe : 5 mg/kg pendant 14 j, puis dose radiomarquée de 5 ou 50 mg/kg p.c. b) 3/sexe, dose unique de 5 ou 50 mg/kg p.c., après canulation du canal cholédoque, sacrifiés 48 h plus tard c) 5/sexe, 5 ou 50 mg/kg p.c., sang prélevé @ 216 h d) 5/sexe, 5 mg/kg p.c./j pendant 7 j, 1/sexe sacrifié à 4, 24, 72, 120 et 168 h e) comme d), sauf que les rats ont été autoradiographiés f) 1 ♂, dose unique de 5 mg/kg p.c., autoradiographie à 24 h g) 1 rat/sexe avec canulation du canal cholédoque, 10 mg/kg p.c., bile prélevée entre 0 et 12 h et entre 12 et 24 h h) 3/sexe, dose unique de 100 mg/kg p.c., urine prélevée pendant 24 h après administration de la dose i) 3 ♂, 0,5 mg/kg p.c. ETU		Absorption : incomplète par le tube digestif (administration par voie orale). Doses plus faibles absorbées plus facilement. Distribution : concentrations plasmatiques maximales atteintes à 4 h et 6 h (5 et 50 mg/kg p.c., respectivement). Après administration de doses répétées (5 mg/kg p.c./j, 7 j), résidus présents dans la thyroïde et les reins (♀ > ♂). Métabolisation : métabolites dans l'urine, la bile et les reins : EDA, N-acétyl-EDA, éthanolamine, acide oxalique, EU, ETU (10 à 35 %) et EBIS. Quantités traces d'EU et d'ETU présentes dans le foie. Excrétion : excrétion à 98 % dans les 48 h 54 à 78,7 % par les matières fécales 21,3 à 46,6 % par l'urine 0,4 à 1,1 % par l'air expiré On a noté que les profils d'excrétion étaient similaires pour une exposition unique et une exposition répétée. Excrétion de la radioactivité par voie biliaire : 5 mg/kg p.c. : (♂) 14,3 %; (♀) 7,1 % 50 mg/kg p.c. : (♂) 4,3 %; (♀) 3,7 %

Étude, espèce et nombre d'animaux par groupe	Dose et pureté de la substance à l'essai	DSENO (mg/kg p.c./j)	Résultats et effets
Études de toxicité aiguë (valeurs non corrigées en fonction de la pureté)			
<p>Nombreuses études par voie orale sur des rats et des souris n =10 (la valeur n'est pas précisée dans toutes les études)</p> <p>N^{os} de l'ARLA 1228700, 1589544, 1589542, 1589544, 1821742, 1821759, 1821765, 1589541</p>	<p>Doses limites : 5 à 12 000 mg/kg p.c.</p>	<p>DL₅₀ > 5 000 mg/kg p.c.</p>	<p>Faible toxicité en doses aiguës par voie orale</p>
<p>Voie cutanée/rats SD (sexe et nombre de sujets non précisés)</p> <p>N^o de l'ARLA 1589551</p>	<p>Dose limite de 2 000 mg/kg p.c. Pureté : 77,5 % m.a. + 2 % ETU</p>	<p>DL₅₀ > 2 000 mg/kg p.c.</p>	<p>Faible toxicité en doses aiguës par voie cutanée</p>
<p>Inhalation (4 h)/rats SD (sexe et nombre de sujets non précisés)</p> <p>N^o de l'ARLA 1589603</p>	<p>Dose limite de 5,7 mg/L Pureté : 77,5 % m.a. + 2 % ETU</p>	<p>CL₅₀ > 5,7 mg/L</p>	<p>Faible toxicité en doses aiguës</p>
<p>Irritation cutanée/lapins (sexe, souche et nombre de sujets non précisés)</p> <p>N^o de l'ARLA 1209689</p>	<p>Pâte aqueuse à 50 % de poudre dispersible à 80 %</p>		<p>Aucune irritation notée à 24 h; cependant, cette étude est complémentaire – Aucun détail fourni sur l'étude et dose appliquée non précisée.</p>
<p>Irritation oculaire N^o de l'ARLA 1209690</p>			<p>Non irritant</p>
<p>Sensibilisation cutanée (max.)/cobayes n = 6 (sexe et souche non précisés) N^o de l'ARLA 1230459</p>	<p>0,2 ml adjuvant Freund; 0,2 ml substance à l'essai, provocation avec 0,3 g (1 semaine) et 15 g substance à l'essai (2 semaines)</p>		<p>Première provocation : témoins : érythème (3/6). Sujets traités : érythème (6/6). Seconde provocation : témoins : léger eczéma (2/6). Sujets traités : érythème léger à typique (8/11). Après 72 h, desquamation chez 6/11 animaux.</p> <p>Sensibilisant potentiel</p>

Étude, espèce et nombre d'animaux par groupe	Dose et pureté de la substance à l'essai	DSENO (mg/kg p.c./j)	Résultats et effets
Études de toxicité subchronique			
3 mois, régime alimentaire/souris B ₆ C ₃ F ₁ 10/sexe/groupe N° de l'ARLA 1589539	♂ : 0, 84, 302, 853 ou 2 367 mg/kg p.c./j ♀ : 0, 133, 465, 1 448 ou 3 565 mg/kg p.c./j Pureté : 95 % ETU : 2 %	84 ♂/133 ♀	≥ 302/465 mg/kg p.c./j : ↓ prise de p.c., ↓ T ₄ sérique (♀). ≥ 853/1 448 mg/kg p.c./j : <u>thyroïde</u> : hypertrophie et vacuolisation de l'épithélium folliculaire, minimales à légères; ↑ poids abs. et rel. des surrénales, ↑ gravité de la dégénérescence adipeuse de la « zone X » des surrénales (♀), ↑ poids rel. du foie (♂). 2 367/3 565 mg/kg p.c./j : ↓ p.c. et prise de p.c. (♂), ↑ T ₃ sérique (♂), ↑ poids rel. du foie (♀), ↑ poids abs. du foie (♂).
13 semaines, régime alimentaire et neurotoxicité (annexe)/rats Wistar 13 rats/sexe/groupe Étude inédite et article publié sur une étude inédite N° de l'ARLA 1570233	♂ : 0, 0,4, 5,8, 23,5 ou 73,9 mg/kg p.c./j ♀ : 0, 0,4, 6,7, 27,3 ou 88,8 mg/kg p.c./j Pureté : 95 % ETU : 2 %	6,7 Valeur utilisée pour l'exposition à court terme par voie cutanée	≥ 6,7 mg/kg p.c./j : ↓ force de préhension des membres antérieurs (90 j, ♀). ≥ 23,5/27,3 mg/kg p.c./j : ↓ érythrocytes, ↓ Hb (♀), ↓ Ht (♀), ↓ P (♂), ↑ T ₃ sérique (♂). 73,9/88,8 mg/kg p.c./j : ataxie, ↓ p.c., prise de p.c., créatinine, Ca ²⁺ et mg ²⁺ ; ↑ poids rel. de la thyroïde, ↓ T ₄ ; ♂ : ↓ force de préhension des membres antérieurs et postérieurs, sans neuropathie ou modification morphologique du système nerveux central ou du système nerveux périphérique, ↓ T ₄ , ALAT, ALP, K ⁺ et Na ⁺ , ataxie et ↓ myélinisation des nerfs sciatiques, cruraux et tibiaux (3 ♀); ♂ : ↓ urée, ↓ poids du foie, des reins et des testicules, ↑ poids rel. et abs. de la thyroïde.
13 semaines, régime alimentaire/rats SD 35 rats/sexe/groupe N° de l'ARLA 1589582	♂ : 0, 3, 6, 20 ou 61 mg/kg p.c./j ♀ : 0, 4, 8, 24 ou 76 mg/kg p.c./j Pureté : 96,8 % ETU : 2,2 %	6/8	≥ 3/4 mg/kg p.c./j : ↓ absorption ¹³¹ I par la thyroïde (♂). ≥ 6/8 mg/kg p.c./j : ↓ absorption ¹³¹ I par la thyroïde (♀). ≥ 20/24 mg/kg p.c./j : ↓ T ₄ , ↑ atrophie des fibres musculaires (associée à une prolifération des noyaux sarcolemmaux), ↑ poids abs. de la thyroïde (♀). 61/76 mg/kg p.c./j : ↓ p.c., ↓ consommation alimentaire, ↑ paralysie des membres postérieurs, hyperplasie légère à minime de la thyroïde (♂).

Étude, espèce et nombre d'animaux par groupe	Dose et pureté de la substance à l'essai	DSENO (mg/kg p.c./j)	Résultats et effets
13 semaines, inhalation/rats SD 28 rats/sexe/groupe N ^{os} de l'ARLA 1589562, 1589561	0, 2, 20 ou 100 mg/m ³ de métirame Pureté : 94 % Concentrations ETU : 0, 0,02, 0,33 ou 1,8 mg/m ³	2 mg/m ³ (0,54 mg/kg p.c./j) Valeur utilisée pour l'exposition à court et à moyen terme par inhalation	≥ 20 mg/m³ : « alvéolite subaiguë » caractérisée par des accumulations de macrophages alvéolaires dans les canaux alvéolaires, accompagnées de la présence de leucocytes polymorphonucléaires (on présume qu'il s'agit d'une réaction non spécifique à la poussière); ↓ prise de p.c. (11 à 14 %). 100 mg/m³ : <u>1/sexe</u> : dépôts des pigments intra-alvéolaires, ↑ poids moyen des poumons et de la trachée, ↓ p.c. terminal (♂). Pas d'effet sur la thyroïde.
21 j, voie cutanée/lapins néo-zélandais blancs 5 lapins/sexe/groupe N ^o de l'ARLA 1212846	0, 25, 50 ou 250 mg/kg/j de Polyram DF (80 % de métirame), valeur non corrigée en fonction de la m.a.	<u>Irritation</u> 50 <u>Systémique</u> > 250	<u>Irritation</u> 250 mg/kg p.c./j : exfoliation et dermatite ulcéreuse minimales à modérées. La thyroïde et les hormones thyroïdiennes n'ont pas fait l'objet d'un examen.
4 semaines, régime alimentaire/chiens (beagles) 4 chiens/sexe/groupe N ^o de l'ARLA 1570258	♂ : 0, 5, 14, 28 ou 41 mg/kg p.c./j ♀ : 0, 5, 15, 27 ou 43 mg/kg p.c./j Pureté : 96,8 % ETU : 2,2 %	27	≥ 27/28 mg/kg p.c./j : ↑ poids du foie 41/43 mg/kg p.c./j : ↓ érythrocytes, Hb, valeur d'hématocrite; ↑ fréquence des microfollicules dans la thyroïde (associée à un appauvrissement minime en colloïdes et à une hyperplasie minime de l'épithélium folliculaire chez 2/4 ♂ et 2/4 ♀).
52 semaines, régime alimentaire/chiens (beagles) 5 chiens/sexe/groupe N ^o de l'ARLA 1589583	♂ : 0, 0,9, 2,5, 29,8 ou 76,9 mg/kg p.c./j ♀ : 0, 1,1, 2,7, 29,9 ou 92,7 mg/kg p.c./j Pureté : 93,6 % ETU : ≤ 0,2 %	2,5 Valeur utilisée comme DJA et pour l'exposition à moyen terme par voie cutanée	≥ 29,8/29,9 mg/kg p.c./j : ↓ consommation alimentaire (♀), ↑ hyperplasie folliculaire et épaissement de la thyroïde, ↓ T ₄ sérique (♂), légère anémie, ↑ incidence de foyers de dépôts de lipofuscine dans le foie; ↑ lipides, cholestérol, triglycérides, phospholipides, ALP et protéines totales; ↓ albumine et rapport A/G. 76,9/92,7 mg/kg p.c./j : ↓ prise de p.c. et consommation alimentaire (surtout chez les ♂), ↓ T ₄ sérique (♀), ↑ taille et poids de la thyroïde, ↑ réticulocytes.

Étude, espèce et nombre d'animaux par groupe	Dose et pureté de la substance à l'essai	DSENO (mg/kg p.c./j)	Résultats et effets
26 semaines, voie orale (gavage)/singes rhésus 4 singes/sexe/dose N° de l'ARLA 1228706	0, 5, 15 ou 75 mg/kg p.c./j Pureté : 96,8 % ETU : 2,2 %	5	<p>≥ 5 mg/kg p.c./j : baisse de la T₄ (réversible) sans modification histopathologique, ↓ taux d'iode dans la thyroïde (semaines 1 et 8; effet considéré comme néfaste).</p> <p>≥ 15 mg/kg p.c./j : ↓ T₃ et T₄, ↓ taux d'iode plasmatique, ↑ iode plasmatique de transport des protéines, ↑ poids thyroïde, hypertrophie de la thyroïde, hyperplasie folliculaire minime dans la thyroïde (2/6), cellules cuboïdales dans certains follicules thyroïdiens.</p> <p>75 mg/kg p.c./j : ↑ salivation au moment de l'administration de la dose, ↑ poids du foie (non associée à des phénomènes histopathologiques), hyperplasie folliculaire minime dans la thyroïde (6/6).</p>
26 semaines, voie orale, fonction thyroïdienne (gavage)/singes rhésus 2 singes/sexe/dose N° de l'ARLA 1228706	0, 5 ou 75 mg/kg p.c./j Pureté : 96,8 % ETU : 2,2 %	5	<p>Salivation au moment de l'administration de la dose, de manière intermittente, chez la plupart des sujets traités.</p> <p>≥ 5 mg/kg p.c./j : ↓ initiale de l'absorption d'iode par la thyroïde suivie d'une ↑ significative pendant la dernière partie de l'étude (pas de corrélation avec les taux d'hormones thyroïdiennes ou des altérations morphologiques); 1 animal a vomi immédiatement après avoir reçu la dose.</p> <p>75 mg/kg p.c./j : 1 ♂ est mort (bronchopneumonie) et 2 animaux ont vomi immédiatement après avoir reçu la dose; conjonctivite bilatérale (1 ♂), dommages à la capsule du cristallin (disparus au bout de 23 semaines, 1 ♀), ↓ iode plasmatique total, ↑ iode plasmatique lié à des protéines (semaines 16 et 27), hypertrophie de la thyroïde (♀); ↑ poids de la thyroïde, ↓ activité thyroïdienne (semaines 1, 4 et 8, inchangée à la semaine 16, et ↑ à la semaine 27), même tendance pour l'iode lié à des protéines, ↑ radioactivité, mais pas de changement de l'activité liée aux protéines dans la thyroïde 48 h après la dernière injection; ↑ poids du foie.</p>

Étude, espèce et nombre d'animaux par groupe	Dose et pureté de la substance à l'essai	DSENO (mg/kg p.c./j)	Résultats et effets
Études de toxicité chronique et d'oncogénicité			
88 et plus, régime alimentaire/souris CFLP 52 souris/sexe/groupe N ^{os} de l'ARLA 1230445, 1228711	♂ : 0, 8, 24 ou 79 mg/kg p.c./j ♀ : 0, 9, 29 ou 95 mg/kg p.c./j Pureté : 96,8 % ETU : 2,2 %		Étude de 88 semaines pour les ♀ et de 96 semaines pour les ♂. ≥ 24/29 mg/kg p.c./j : ↓ prise de p.c. (14 premières semaines, ♀). 79/95 mg/kg p.c./j : ↓ consommation alimentaire (♂), ↑ incidence des tumeurs bénignes des cellules hépatiques (21 % par rapport à 6 % chez les témoins, ♂). (L'ETU provoque des tumeurs hépatiques chez les ♀.) Étude considérée comme complémentaire
111 semaines et plus, régime alimentaire/rats SD 80 rats/sexe/groupe (30 rats/sexe/groupe pour les groupes satellites) N ^{os} de l'ARLA 1230454, 1230456	♂ : 0, 0,2, 0,8, 3,1 ou 12,3 mg/kg p.c./j ♀ : 0, 0,2, 1,0, 3,8 ou 15,5 mg/kg p.c./j Pureté : 96,8 % ETU : 2,2 % 5,3 µCi ¹³¹ I tirés du plasma par intraveineuse et incorporés dans la thyroïde afin d'évaluer la fonction thyroïdienne (3 rats/sexe/dose). Les groupes satellites utilisés pour les essais sanguins et thyroïdiens, l'analyse du poids des organes et l'autopsie clinique ont été sacrifiés à 102 semaines.		Étude de 111 semaines pour les ♂; de 119 semaines pour les ♀. Pendant la semaine 3, les rats de tous les groupes ont montré des signes de sialodacryoadénite, une maladie virale observée à l'occasion chez les rats de cette souche. Cela peut avoir compromis l'intégrité de cette étude. Les taux de mortalité étaient élevés à toutes les doses (y compris chez les témoins). 12,3/15,5 mg/kg p.c./j : ↑ incidence et gravité de l'atrophie musculaire, ↓ T ₄ (semaines 5, 7 et 51, ♀), ↑ T ₃ (semaines 103, 119, ♂; semaine 77, ♀), ↑ adénomes hypophysaires (74 % par rapport à 58 % chez les témoins, ♀). Étude considérée comme complémentaire
ETU 2 ans, régime alimentaire avec doses reproduites/souris B6C3F1 nbre variable/sexe/dose n = 60 10/sexe/dose sacrifiées à 9 mois	Période périnatale : 0, 33, 110 et 330 ppm Adultes : 0, 330, 1 000 ppm pendant 2 ans, 1 groupe ayant reçu 100 ppm pendant 2 ans Conversions standard pour les	Traitement des générations F0:F1 en ppm : 0:0, 0:330, 0:1000, 330:0, 330:330, 330:1000, 33:100, 110:330 <u>9 mois</u> Chez toutes les souris adultes exposées : cytomégalie hépatocellulaire centrolobulaire et ↑ adénomes hépatocellulaires. 1 000 ppm (♀) : foyers éosinophiles.	

Étude, espèce et nombre d'animaux par groupe	Dose et pureté de la substance à l'essai	DSENO (mg/kg p.c./j)	Résultats et effets
N° de l'ARLA 1570233	adultes : 100, 330 et 1 000 ppm = 15, 49,5 et 150 mg/kg p.c./j. Pureté : 99 % L'étude combinait une exposition périnatale (in utero et pendant toute la période d'allaitement) à un essai biologique classique sur la neurotoxicité chronique. Les souris femelles de la génération F0 ont reçu 0, 33, 110 ou 330 ppm d'ETU dans leur nourriture pendant 1 semaine avant l'accouplement. Après celui-ci, toutes les femelles ont continué à recevoir de l'ETU dans leur nourriture. Au j 7 après la naissance, les portées (F1) ont été uniformisées à 8 sujets, ont été sevrées au j 28 et ont été séparées selon le sexe des sujets. L'exposition s'est poursuivie et, à 8 semaines, les petits ont été divisés en groupes de 60 sujets/sexe traités à des concentrations de 0, 330 et 1 000 ppm. 10 sujets/sexe ont été sacrifiés à 9 mois, et 50 sujets/sexe ont été sacrifiés à 2 ans.		<p>↑ poids abs. et rel. du foie dans les groupes exposés à des concentrations à l'âge adulte, peu importe l'exposition périnatale, ↑ poids abs. de la thyroïde, T₃ et TSH (♂).</p> <p><u>2 ans</u> Sauf chez les sujets exposés seulement pendant la période périnatale, ↓ p.c. à toutes les doses.</p> <p>Exposition pendant la période périnatale seulement : aucun effet constaté.</p> <p>Exposition à l'âge adulte seulement (330 et 1 000 ppm) : <u>Thyroïde</u> : vacuolisation cytoplasmique diffuse, hyperplasie focale et néoplasie. 1 000 ppm : adénomes des cellules folliculaires avec néoplasmes multiples ou bilatéraux (70 %). ♀ plus sensibles. <u>Foie</u> : cytomégalie hépatocellulaire centrolobulaire diffuse, ↑ marquée des adénomes et des carcinomes hépatocellulaires (♀). 1 000 ppm : ↑ carcinomes hépatocellulaires (♂). Néoplasmes hépatocellulaires multiples, avec carcinomes produisant des métastases dans les poumons. De rares hépatoblastomes ont également été observés, surtout chez les ♂. <u>Hypophyse</u> : 1 000 ppm : ↑ hyperplasie focale ou adénomes dans la pars distalis (♂) et ♀ : ↑ adénomes (mais pas de l'hyperplasie).</p> <p>Exposition combinée pendant la période périnatale et à l'âge adulte : <u>Thyroïde, foie, hypophyse</u> : 330 et 330 ppm : ↑ minime des lésions non néoplasiques et néoplasiques dans les trois organes par rapport aux observations faites chez les sujets exposés à l'âge adulte, mais cette ↑ minime n'a pas été constaté pour le traitement 330 et 1 000 ppm. ♂ : ↑ minime de l'hyperplasie des cellules folliculaires chez tous les sujets, par rapport aux observations faites chez les sujets exposés à l'âge adulte seulement.</p>
2 ans, régime alimentaire avec doses reproduites/rats Fischer F44 Nbre variable/sexe/dose n = 60 10/sexe/dose sacrifiés à 9 mois	<p>Période périnatale : 0, 9, 30 et 90 ppm</p> <p>Adultes : 0, 25, 83 et 250 ppm pendant 2 ans. Conversions standard : 1,25, 4,15 et 12,5 mg/kg p.c./j</p>	<p>Traitement des générations F0:F1 en ppm : 0:0, 0:83, 0:250, 90:0, 90:83, 9:250, 30:83 et 9:25 ppm</p> <p><u>9 mois</u></p> <p>0:83, 0:250, 90:83 et 90:250 ppm : ↑ poids abs. et rel. du foie (♂). 0:250 et 90:250 ppm : ↑ poids de la thyroïde. 0:83, 0:250, 30:83, 90:83 et 90:250 ppm : ↑ hyperplasie des cellules folliculaires de la</p>	

Étude, espèce et nombre d'animaux par groupe	Dose et pureté de la substance à l'essai	DSENO (mg/kg p.c./j)	Résultats et effets
<p>Cette étude faisait partie de l'étude de l'oncogénicité chez la souris présentée ci-dessus.</p> <p>N° de l'ARLA 1570233</p>	<p>Pureté : 99 %</p> <p>Les femelles ont reçu 0, 9 30 ou 90 ppm d'ETU dans leur nourriture pendant 1 semaine avant l'accouplement. Après celui-ci, le traitement a continué. Au j 4 après la naissance, les portées (F1) ont été uniformisées à 8 sujets et ont été sevrées au j 28. L'exposition s'est poursuivie et, à 8 semaines, les petits ont été divisés en groupes de 50 sujets/sexe traités à des concentrations de 0, 25, 83 et 250 ppm.</p> <p>*Cette étude, combinée avec l'étude de Schmid ci-dessus, répond aux exigences en matière de données sur la toxicité chronique et l'oncogénicité chez le rat.</p>	<p>thyroïde</p> <p>90:250 ppm : ↑ adénomes des cellules folliculaires de la thyroïde. Sauf pour le traitement 90:0 ppm, ↓ T₄ et ↑ TSH à toutes les doses.</p> <p><u>2 ans</u></p> <p>Exposition pendant la période périnatale seulement :</p> <p><u>Thyroïde</u> : ↑ hyperplasie des cellules folliculaires (animaux traités : 18 à 64 %; témoins : 0 à 9 %).</p> <p>Exposition à l'âge adulte seulement :</p> <p><u>Thyroïde</u> :</p> <p>0:83 ppm : ↑ hyperplasie des cellules folliculaires (58 % par rapport à 2 % chez les témoins (♂); ♀ : 16 % par rapport à 4 % chez les témoins), adénomes</p> <p>0:250 ppm : carcinomes des cellules folliculaires, les ♂ semblant plus sensibles. Certains carcinomes ont envahi le parenchyme adjacent ou l'œsophage et la trachée, et deux ont produit des métastases dans les poumons.</p> <p>L'incidence des tumeurs thyroïdiennes chez les sujets traités à l'âge adulte seulement était de 1/49, 12/46, 37/50 pour les mâles, et de 3/50, 7/44, 30/49 chez les femelles à 0, 83 et 250 ppm, respectivement).</p> <p>Exposition combinée pendant la période périnatale et à l'âge adulte :</p> <p><u>Thyroïde</u> : 90:83 et 90:250 ppm : ↑ hyperplasie des cellules folliculaires (♂), plus grande que chez les sujets traités à 0:83 ppm, ce qui indique un type d'effet périnatal. On a constaté un phénomène similaire dans le cas des adénomes et des carcinomes folliculaires. Chez les mâles, l'incidence des tumeurs était de 3/46, 14/47, 13/50 et 48/50 à 9:25, 30:83, 90:83 et 90:250 ppm, respectivement.</p> <p><u>Autres organes</u> : 90:83 et 90:250 ppm : ↑ néoplasmes de la glande de Zymbal et leucémie des cellules mononucléaires.</p>	
<p>L'ETU, un métabolite des fongicides de type EBDC, est actuellement classée par l'EPA parmi les cancérigènes B2, avec un q₁*= 0,0601 (mg/kg/j)⁻¹.</p> <p>L'extrapolation aux faibles doses aux fins de l'évaluation des risques pour la santé humaine est fondée sur les tumeurs hépatiques relevées chez les souris femelles. L'ARLA est d'accord avec cette évaluation, et considère que l'ETU est le métabolite préoccupant du point de vue du risque de cancer posé par tous les fongicides de type EBDC.</p>			

Étude, espèce et nombre d'animaux par groupe	Dose et pureté de la substance à l'essai	DSENO (mg/kg p.c./j)	Résultats et effets
Études de la toxicité sur le plan de la reproduction et du développement			
Reproduction sur 3 générations et tératogénicité, régime alimentaire/rats SD 12 ♂, 24 ♀/dose N° de l'ARLA 1230447	0, 5, 40, 320 ppm (♂ : 0, 0,2, 1,8 ou 14,2 mg/kg p.c./j ♀ : 0, 0,3, 2,2 ou 19,8 mg/kg p.c./j) Le 2 ^e accouplement de la génération F ₂ a été utilisé pour l'étude tératologique (examen au j 20 de la gestation) Pureté : 96,8 % ETU : 2 % Pas d'examen histopathologique des organes reproducteurs ou des organes cibles, résultats hautement variables, jeunes de la génération F3 infestés de nématodes.		<p>F0 : 1^{er} accouplement : dose intermédiaire et dose élevée : ↓ 8 à 17 %. 2^e accouplement : dose intermédiaire : ↓ 13 %; dose élevée : seulement 4,3 %.</p> <p>F1 : 1^{er} accouplement : faible dose et dose intermédiaire : ↓ 14 %; dose élevée : ↑ 10 %. 2^e accouplement : faible dose : ↓ 35 %; dose intermédiaire : ↓ 14 %; dose élevée : ↑ 10 %.</p> <p>F2 : 1^{er} accouplement : faible dose : ↓ 17 %; dose intermédiaire : 14 %; dose élevée : 26 %. 2^e accouplement : faible dose : ↓ 13 %; dose élevée : 18 %.</p> <p>De plus, on a constaté des ↑ incohérentes pendant la période précoïtale à la dose élevée.</p> <p>Jeunes : Même s'il ne semble pas y avoir d'effets sur les jeunes, le manque de détails dans le rapport ainsi que le taux de survie, le p.c. et la prise de p.c. hautement variables parmi les jeunes, les portées et les générations empêchent de faire une évaluation significative.</p> <p>p.c. des mères selon l'EPA : établit une DSENO provisoire de 2,2 d'après les changements du p.c. survenus pendant la gestation et l'allaitement.</p> <p>L'ARLA note que le p.c. était lui aussi hautement variable.</p> <p>F0 : 1^{er} accouplement : ↓ 5 à 6 % (gestation) 2^e accouplement : ↓ 8 % (gestation); 5 à 8 % après la naissance.</p> <p>F1 : 1^{er} accouplement : ↓ 9 à 10 % (gestation); 7 à 12 % après la naissance. 2^e accouplement : 7 à 10 % (gestation); 3 à 5 % après la naissance.</p> <p>F2 : pas de véritables changements de poids (1 à 2 %) au 1^{er} et au 2^e accouplement.</p> <p>Les taux de conception étaient hautement variables dans l'ensemble de l'étude.</p> <p style="text-align: center;">Étude considérée comme complémentaire</p>

Étude, espèce et nombre d'animaux par groupe	Dose et pureté de la substance à l'essai	DSENO (mg/kg p.c./j)	Résultats et effets
Tératogénicité, voie orale (gavage)/rats SD 20 ♀/dose j 6 à 15 de la gestation N° de l'ARLA 1230462	0, 40, 80 ou 160 mg/kg p.c./j Pureté : 96,8 % ETU : 2,2 %	<u>DMENO (toxicité pour les mères)</u> : 40 <u>Sur le plan du développement</u> : 80 Valeur utilisée pour la DARf	<u>Effets chez les mères</u> : ≥ 40 mg/kg p.c./j : ↓ p.c. et prise de p.c. (valeur corrigée, j 20). <u>Effets chez les fœtus</u> : 160 mg/kg p.c./j : ↓ nombre de survivants dans les portées et du poids des portées, ↑ pertes post-implantation.
Tératogénicité, voie orale (gavage)/lapins himalayens 15 ♀/dose j 7 à 19 de la gestation N°s de l'ARLA 1589585, 1589586	0, 10, 40 ou 120 mg/kg p.c./j Pureté : 97,9 % ETU ≤ 0,2 % Pas d'examen détaillé de la tête, mais pas de malformations à l'examen clinique.	<u>Toxicité pour les mères</u> : 10 <u>Sur le plan du développement</u> : 10	<u>Effets chez les mères</u> : ≥ 40 mg/kg p.c./j : ↓ p.c. et prise de p.c. (valeur corrigée, j 20). 120 mg/kg p.c./j : 1 cas de mortalité. <u>Effets chez les fœtus</u> : 40 mg/kg p.c./j : avortements (2/15) 120 mg/kg p.c./j : avortements (8/15); ↓ p.c. des fœtus, ↑ sternèbres de forme irrégulière et variations squelettiques. Étude considérée comme complémentaire
Études de génotoxicité			
In vitro			
Essai de mutation inverse/TA 98, 100, 1535, 1537 N° de l'ARLA 1230451	0, 1, 10, 50, 100, 500, 2 500 µg/plaque MAQT + 2,2 % ETU	Négatif (+S9) (dérivé de rats ou de souris) Négatif (-S9)	
Mutation ponctuelle/locus HGPRT de lignée cellulaire d'ovaires de hamster chinois, K1 N° de l'ARLA 1589596	0,5, 1, 5, 10, 50, 100, 500 µg/ml MAQT Prémélange : 95 %	Négatif (± S9)	
Échange de chromatides sœurs/ovaires de hamster chinois, WB1 N° de l'ARLA 1589552	0, 40, 60, 80, 100, 125, 150, 175, 200 µg/ml MAQT + 2,2 % ETU	Positif (± S9, dérivé de souris) Négatif (-S9, dérivé de rats)	

Étude, espèce et nombre d'animaux par groupe	Dose et pureté de la substance à l'essai	DSENO (mg/kg p.c./j)	Résultats et effets
Échange de chromatides sœurs/ovaires de hamster chinois N° de l'ARLA 1589552	0, 40, 60, 80, 100, 125, 150, 175, 200 µg/ml MAQT + 2,2 % ETU et 42,7 % de CS ₂ clivable		Positif (± S9, dérivé de souris) Négatif (± S9, dérivé de rats)
Essai de recombinaisons et de mutations inverses/souches H17 (rec+) et M45 (rec-) de <i>B. subtilis</i> , souches TA1535-TA1538 et souche WP2 d' <i>E. Coli</i> N° de l'ARLA 123045			Négatif
Promotion de la transformation/fibroblastes d'embryons de souris C3H-10T ½ (clone 8) N° de l'ARLA 1589536	0, 0,1, 0,25, 0,5, 0,75, 1,0 µg/ml ETU : 2,2 %		<u>Transformation</u> : négatif <u>Activité de promotion</u> : faiblement positif
Synthèse non programmée de l'ADN/rats (hépatocytes ♂) N° de l'ARLA 1589538	0,492, 1,23, 2,46, 4,92, 12,3, 24,6, 49,2, 160 µg/ml métirame + 2,2 % ETU		Négatif
Élution alcaline, études sur cellules de multiples organes/rats N° de l'ARLA 1831830	120 et 1 200 mg/kg de Polyram (80 % de métirame)		≥ 120 mg/kg : des cassures d'ADN simple brin ont été notées dans les cellules hépatiques et rénales.
In vivo			
Échange de chromatides sœurs/ovaires de hamster chinois, solution à faible point de fusion (moelle osseuse) N° de l'ARLA 1589552	1 000, 3 330, 10 000 mg/kg p.c. Prémélange : 95 %		Négatif
Aberrations chromosomiques/rats Fisher 344 (moelle osseuse, ♂)	0, 0,24, 1,2, 2,4 g/kg p.c. (dose unique) 0, 0,02, 0,1, 0,2 g/kg p.c. (5 doses)		Négatif

Étude, espèce et nombre d'animaux par groupe	Dose et pureté de la substance à l'essai	DSENO (mg/kg p.c./j)	Résultats et effets
N° de l'ARLA 1589536	répétées par voie orale) ETU : 2,2 %		
Létalité dominante/ Souris CD1 (♂) 20 souris/dose N° de l'ARLA 1230450	0, 300, 600, 1 200, 2 400 mg/kg p.c./j ETU : 2,2 %	Négatif	

Tableau 2 Profil de toxicité de l'éthylèthiourée

REMARQUE : Sauf indication contraire, les effets indiqués ci-dessous se produisent ou sont présumés se produire chez les deux sexes.

Étude, espèce et nombre d'animaux par groupe	Dose et pureté de la substance à l'essai	DSENO (mg/kg p.c./j)	Résultats et effets
Études sur la métabolisation et la toxicocinétique			
Absorption Distribution Métabolisation Excrétion Données publiées et inédites provenant d'études sur des souris, des rats, des cobayes, des chats et des singes N ^{os} de l'ARLA 1805552, 1805550, 1805647, 1619137, 1805547	Diverses doses et voies d'exposition		Absorption : rapide par le tube digestif. L'absorption à travers la peau intacte est relativement lente. Quelle que soit la voie d'absorption, l'ETU s'accumule principalement dans la thyroïde. La distribution et l'accumulation chez le rat se fait selon l'ordre suivant : thyroïde > reins > foie > cerveau > cœur > rate > muscles > poumons > graisses. La demi-vie de l'ETU était de 28 h chez le singe, de 9 à 10 h chez le rat et de 5 h chez la souris. Excrétion : complète; se fait surtout par l'urine (50 à 80 %, selon l'espèce) dans les 48 h. Métabolisation : plus rapide chez la souris que chez le rat. Cependant, la métabolisation est plus exhaustive chez le rat. Les métabolites comprennent de l'EU et d'autres métabolites polaires.
Absorption Distribution Métabolisation Excrétion Données publiées et inédites provenant d'études sur des souris, des rats et des cobayes N ^{os} de l'ARLA 1619136, 1805608, 1805575, 1570232	Diverses doses et voies d'exposition		Pendant toute la gestation, le taux d'ETU dans le liquide amniotique, le placenta et les fœtus était en corrélation avec le taux d'ETU dans le sang maternel, mais le taux ↑ dans le foie des mères. Après la naissance, le taux d'ETU dans le foie et le lait des mères était 10 fois et 2 fois plus élevé que dans le sang maternel, respectivement. Le taux dans le lait maternel était 13 fois plus élevé que chez les nouveau-nés. Le prétraitement n'a pas eu d'effet sur la cinétique de l'ETU chez les femelles venant de mettre bas et chez les nouveau-nés. Chez les souris et les rats, la radioactivité atteignait sa valeur maximale au bout de 1,3 et de 1,4 heure, respectivement, chez les souris et les rats. Les tissus des mères et des fœtus étaient similaires 3 h après le traitement. La demi-vie pour l'élimination de l'ETU du sang maternel était de 5,5 h et de 9,4 h chez les souris et les rats, respectivement. La principale voie d'excrétion était l'urine : elle était responsable de 74 % et de 70 % de l'élimination chez les souris et chez les rats, respectivement. Chez la souris, 40 % de l'ETU était métabolisée, comparativement à 95 % chez le rat. Les souris semblent métaboliser l'ETU plus rapidement que le rat, tandis que la métabolisation de ce composé est plus exhaustive chez le rat. Cela pourrait expliquer pourquoi les effets toxiques étaient plus graves chez les rats que chez les souris. Chez les fœtus, la radioactivité atteignait sa valeur maximale au bout de 2 h. L'ETU se distribuait de manière homogène dans les tissus, sauf la thyroïde (↑ de l'activité pendant les 24 premières heures). Aucune différence significative entre le taux de T ₄ dans le sérum des mères traitées et le taux de T ₄ dans celui des mères

Étude, espèce et nombre d'animaux par groupe	Dose et pureté de la substance à l'essai	DSENO (mg/kg p.c./j)	Résultats et effets
			témoins, mais ↑ statistiquement significative des malformations chez les fœtus (100 %) à 100 mg/kg p.c.
Études de toxicité aiguë			
Voie orale Souris, non gravides et gravides (j 9 de la gestation) N ^{os} de l'ARLA 1805563, 1805631, 1570258		DL ₅₀ : 2 400 à 4 000 mg/kg p.c. (> 3 000 mg/kg p.c. pour les souris gravides) Faible toxicité	
Voie orale Rates, non gravides et gravides (j 13 de la gestation) N ^{os} de l'ARLA 1570258, 1805631, 1805563, 1805536		DL ₅₀ : 545 à 1 832 mg/kg p.c. (600 mg/kg p.c. pour les rates gravides) Toxicité modérée	
Voie orale Hamsters femelles, non gravides et gravides (j 13 de la gestation) N ^{os} de l'ARLA 1570258, 1805631		DL ₅₀ > 2 400 mg/kg p.c. Faible toxicité	
Voie cutanée Lapins N ^o de l'ARLA 1521628		DL ₅₀ > 2 000 mg/kg p.c. Faible toxicité	
Inhalation Rats SD N ^o de l'ARLA 1521628		CL ₅₀ > 10,4 mg/L	
Irritation cutanée Lapins néo-zélandais blancs N ^o de l'ARLA 1570258		Non irritant pour la peau	
Irritation oculaire Lapins néo-zélandais blancs N ^o de l'ARLA 1570258		Aucune irritation notée; cependant, on n'a pas utilisé de lumière UV avec coloration à la fluorescéine.	
Sensibilisation Cobayes Hartley N ^o de l'ARLA 1805564	10 ♀ Maximalisation	Sensibilisant potentiel	

Étude, espèce et nombre d'animaux par groupe	Dose et pureté de la substance à l'essai	DSENO (mg/kg p.c./j)	Résultats et effets
Sensibilisation Souris B6C3F1 ♀ N° de l'ARLA 1570258	Maximalisation	Pas un sensibilisant	
Études de toxicité subchronique			
90 j, régime alimentaire Souris CD-1 15/sexe/dose N° de l'ARLA 1570233	0, 0,16, 1,7, 18, 168 mg/kg p.c./j (♂) 0, 0,22, 2,4, 24, 230 mg/kg p.c./j (♀)	1,7 Valeur utilisée pour l'exposition globale à court terme de la population générale	≥ 18 mg/kg p.c./j : ↑ poids rel. du foie (♀), ↑ hyperplasie des cellules folliculaires de la thyroïde, ↓ densité des colloïdes. 168 mg/kg p.c./j : ↑ activité de l'oxydase à fonction mixte, poids abs. et rel. de la thyroïde, vacuolisation cytoplasmique dans l'épithélium folliculaire et congestion interstitielle, ↑ hypertrophie centrolobulaire, pléomorphisme nucléaire et inclusions intranucléaires dans le foie. ♂ : ↑ poids abs. et rel. du foie.
90 j, régime alimentaire Rats SD 60/sexe/dose N° de l'ARLA 1831764	1, 5, 25, 125, 625 ppm (0,07, 0,35, 1,7, 6,25, 31,25 mg/kg p.c./j) Pureté : 96,8 %	1,7	Congestion évidente du foie avec l'administration des doses et le temps. ≥ 6,25 mg/kg p.c./j : hyperémie thyroïdienne, avec ou sans hypertrophie, ↑ poids rel. (par rapport au cerveau) de la thyroïde et ↓ absorption ¹²⁵ I, globulines de transport des hormones thyroïdiennes, T ₃ et T ₄ . 31,25 mg/kg p.c./j : ↑ mortalité, ↓ prise de p.c., salivation excessive, perte de poils, fourrure rude et hirsute, peau squameuse.
90 j, régime alimentaire Rats SD 14/sexe/dose Étude spéciale, en combinaison avec du mancozèbe N° de l'ARLA 1570229	ETU : 1 dose de 250 ppm (♂ : 14,28 mg/kg p.c./j ♀ : 17,81 mg/kg p.c./j) Pureté : 99 %	DMENO : 14,28	ETU : 14,28/17,81 mg/kg p.c./j : ↓ prise de p.c., consommation alimentaire; ↑ cholestérol sérique et poids rel. et abs. du foie et de la thyroïde, ↓ T ₄ , ↑ T ₃ et TSH, et lésions de la thyroïde; hypertrophie hépatocytaire centrolobulaire, ↓ activité de l'oxydase à fonction mixte hépatique.
Toxicité subchronique, régime alimentaire Rats Osborne-Mendel 20 ♂/dose Traités pendant 30, 60, 90 ou 120 j N° de l'ARLA 1805536	0, 50, 100, 500 ou 750 ppm (0, 2,5, 5,0, 25 et 37,5 mg/kg p.c./j)	2,5	≥ 2,5 mg/kg p.c./j : ↑ poids rel. de la thyroïde (≥ 60 j). ≥ 5 mg/kg p.c./j : ↑ poids rel. de la thyroïde (≥ 60 j), ↓ absorption ¹³¹ I à 24 h, légère hyperplasie de la thyroïde. ≥ 25 mg/kg p.c./j : ↓ p.c., absorption ¹³¹ I (4 h) devenant statistiquement significative au bout de 90 j (jusqu'à 13 fois plus faible que chez les témoins), hyperplasie modérée à marquée de la thyroïde, manque de colloïdes et parois épithéliales plus hautes, ↑

Étude, espèce et nombre d'animaux par groupe	Dose et pureté de la substance à l'essai	DSENO (mg/kg p.c./j)	Résultats et effets
<p>13 semaines, régime alimentaire Chiens 4/sexe/dose N° de l'ARLA 1570230</p>	<p>0, 10, 150, 2 000 ppm (♂ : 0, 0,39, 6,02, 66,23 mg/kg p.c./j ♀ : 0, 0,42, 6,51, 71,62 mg/kg p.c./j) Pureté : 98 %</p>	<p>0,39</p>	<p>vascularisation, adénomes folliculaires. ≥ 0,39/0,42 mg/kg p.c./j : ↓ AST (♀, semaine 13) ≥ 6,02/6,51 mg/kg p.c./j : ↓ hémoglobine, valeur d'hématocrite et érythrocytes, ↑ réticulocytes (♀), ↑ cholestérol et ↓ AST (♂). 66,23/71,62 mg/kg p.c./j : ♂ : ↑ mortalité (avec ↓ p.c.), 2 sujets morts montraient une atrophie focale légère à minime des tubules séminifères des testicules, hypertrophie glandulaire de la prostate, protéines et globuline sériques, et ↓ ALP, érythrocytes, hémoglobine. ♀ : ↓ activité, gonflement bilobaire dans la région du pharynx, ↑ cholestérol. Chez les 2 sexes, on a constaté une ↓ phosphore, T₃, T₄ et une ↑ poids de la thyroïde, du foie et des surrénales, et une exophthalmie. L'examen histologique a révélé une ↑ hypertrophie des cellules basophiles de l'hypophyse (avec microvacuolisation), une involution du thymus et une grave hyperplasie folliculaire de la thyroïde (avec projections papillaires de l'épithélium folliculaire dans les canaux folliculaires).</p>
<p>1 an, régime alimentaire Chiens 4/sexe/dose N° de l'ARLA 1619162</p>	<p>0, 5, 50 et 500 ppm (♂ : 0, 0,18, 1,99, 20,13 mg/kg p.c./j ♀ : 0, 0,19, 1,79, 20,15 mg/kg p.c./j) Pureté : 98 %</p>	<p>0,18/0,19 Valeur utilisée pour la DARf et l'exposition à long terme par voie cutanée et par inhalation</p>	<p>≥ 1,99/1,79 mg/kg p.c./j : 8 % ↓ p.c. (♂ à 1 an), ↓ prise de p.c. terminale (43 % des témoins, ♂), ↑ poids de la thyroïde. Hypertrophie de la thyroïde et rétention colloïdale, accumulation de pigments dans le foie (cellules de Kupffer). 20,13/20,15 mg/kg p.c./j : ↑ mortalité, pâleurs des membranes muqueuses, comportement moins vif, matières fécales jaunes ou orange, ↓ p.c. terminal (15 %), prise de p.c. (-60 %), hémoglobine, érythrocytes (2 ♂ et 1 ♀ souffraient d'anémie avec 90 % de ↓ hémoglobine, valeur d'hématocrite, teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine, nombre de plaquettes, rapport albumine/globuline, T₃ et T₄ (peu avant la mort). ↑ réticulocytes, volume corpusculaire moyen, bilirubine totale, AST, ALT (♂ seulement), nécrose hépatocellulaire centrolobulaire du foie (multifocale et modérément grave chez les ♂), hypertrophie des cellules folliculaires avec dilatation des follicules dans la thyroïde, dyspnée et tachycardie.</p>

Étude, espèce et nombre d'animaux par groupe	Dose et pureté de la substance à l'essai	DSENO (mg/kg p.c./j)	Résultats et effets
Études de toxicité chronique et d'oncogénicité			
<p>2 ans Rats SD</p> <p>68/sexe/dose</p> <p>Remarque : seule la toxicité pour la thyroïde a été étudiée.</p> <p>N^{os} de l'ARLA 1805537, 1805539</p>	<p>0, 5, 25, 125, 250 ou 500 ppm</p> <p>(0, 0,25, 1,25, 6,25, 12,5, 25 mg/kg p.c./j)</p> <p>Animaux sacrifiés à 2, 6 et 12 mois</p> <p>Animaux traités à 250 et 500 ppm sacrifiés au bout de 2 ans</p>	<p>0,25</p>	<p>≥ 0,25 mg/kg p.c./j : ↑ hyperplasie de la thyroïde, pas d'effet sur les hormones thyroïdiennes ou le poids, peu susceptible d'être néfaste à cette dose.</p> <p>≥ 1,25 mg/kg p.c./j : ↓ p.c. initial, ↑ vacuoles dans la thyroïde.</p> <p>≥ 6,25 mg/kg p.c./j : ♂ : ↑ poids de la thyroïde; ♀ : ↓ p.c., ↑ poids rel. de la thyroïde, hypothyroïdie à 6 mois, mais hyperthyroïdie à 12 mois. Apparition d'hyperplasie nodulaire de la thyroïde au bout d'un an.</p> <p>≥ 12,5 mg/kg p.c./j : ↑ poids rel. de la thyroïde (♂) et ↑ poids de la thyroïde (♀). ↑ carcinomes de la thyroïde chez les animaux de 2 ans.</p> <p>25 mg/kg p.c./j : ↓ survie et ↑ pneumonies (complicquées par l'obstruction de la trachée attribuable à une hypertrophie de la thyroïde). ♂ : ↓ p.c. et absorption ¹³¹I; ♀ : hypothyroïdie à 24 mois.</p> <p>Hypothyroïdie puis hyperthyroïdie : il se pourrait que l'ETU fasse initialement ↓ activité de la thyroïde, puis qu'il y ait compensation par ↑ libération de TSH, qui stimule la croissance de la thyroïde, pour annuler l'effet bloquant de l'ETU.</p> <p>L'évolution vers la néoplasie pourrait être le résultat d'une stimulation pharmacologique excessive. Cela est corroboré, en partie, par l'absence de tumeurs de la thyroïde au bout de 1 an chez les animaux traités à 5 ou 25 ppm, et par une ↑ incidence des tumeurs au bout de 1 an chez les sujets traités à 125 ppm, et confirmée au bout de 2 ans (chez les sujets traités à 250 et 500 ppm).</p> <p>Étude considérée comme complémentaire</p>
<p>2 ans Rats SD</p> <p>30/sexe/dose</p> <p>Animaux sacrifiés en cours d'étude (à 52 semaines)</p> <p>Remarque : seule la toxicité pour la thyroïde a été étudiée.</p>	<p>0, 0,5, 2,5, 5 ou 125 ppm</p> <p>Pureté : 96 %</p> <p>EPA : les résultats de l'analyse de l'ETU dans la nourriture variaient considérablement, avec de larges coefficients, et il a été impossible de</p>	<p>0,5 ppm</p>	<p><u>Sujets sacrifiés en cours d'étude</u> :</p> <p>≥ 2,5 ppm : hyperplasie diffuse de la thyroïde chez les ♂ à 52 semaines.</p> <p>≥ 5 ppm : hyperplasie des cellules folliculaires de la thyroïde.</p> <p>125 ppm : ↑ poids de la thyroïde, hypertrophie diffuse ou nodulaire de la thyroïde, T₃ et TSH, ↓ T₄. ♂ : ↑ protéines, albumine, GGT, cholestérol, bilirubine et ↓ urée. ♀ : ↓ glucose, ↑ acide urique.</p> <p>Examen histologique : ↑ hyperplasie folliculaire dans la thyroïde, ↑ adénomes (♂);</p>

Étude, espèce et nombre d'animaux par groupe	Dose et pureté de la substance à l'essai	DSENO (mg/kg p.c./j)	Résultats et effets
N° de l'ARLA 1570235	calculer la quantité réelle de composé absorbée en mg/kg p.c.		hypertrophie cellulaire focale ou multifocale minime à légère de l'adénohypophyse (♂). Sujets sacrifiés au terme de l'étude : ≥ 2,5 ppm : hyperplasie folliculaire diffuse excessive de la thyroïde, hyperplasie nodulaire légère à grave, ↑ incidence de néoplasmes folliculaires bénins et malins et d'adénomes de l'adénohypophyse (♂). Étude considérée comme complémentaire
2 ans, régime alimentaire avec doses reproduites (explication dans les résultats) Souris B6C3F1 Nbre variable/sexe/dose n = 60 10/sexe/dose sacrifiées à 9 mois N°s de l'ARLA 1570233, 1805515	Période périnatale : 0, 33, 110 et 330 ppm Adultes : 0, 330, 1 000 ppm pendant 2 ans, 1 groupe ayant reçu 100 ppm pendant 2 ans Conversions standard pour les adultes : 100, 330 et 1 000 ppm = 15, 49,5 et 150 mg/kg p.c./j. Pureté : 99 % L'étude combinait une exposition périnatale (in utero et pendant toute la période d'allaitement) à un essai biologique classique sur la neurotoxicité chronique. Les souris femelles de la génération F0 ont reçu 0, 33, 110 ou 330 ppm d'ETU dans leur nourriture pendant 1 semaine avant l'accouplement. Après celui-ci, toutes les femelles ont continué à recevoir de l'ETU dans leur nourriture. Au j 7 après la naissance, les portées (F1) ont été uniformisées à 8 sujets, ont été sevrées au j 28 et ont été séparées selon le sexe des sujets. L'exposition s'est	Traitement des générations F0:F1 en ppm : 0:0, 0:330, 0:1000, 330:0, 330:330, 330:1000, 33:100, 110:330 9 mois Chez toutes les souris adultes exposées : cytomégalie hépatocellulaire centrolobulaire et ↑ adénomes hépatocellulaires. 1 000 ppm (♀) : foyers éosinophiles. ↑ poids abs. et rel. du foie dans les groupes exposés à des concentrations à l'âge adulte, peu importe l'exposition périnatale, ↑ poids abs. de la thyroïde, T ₃ et TSH (♂). 2 ans Sauf chez les sujets exposés seulement pendant la période périnatale, ↓ p.c. à toutes les doses. Exposition pendant la période périnatale seulement : aucun effet constaté. Exposition à l'âge adulte seulement (330 et 1 000 ppm) : Thyroïde : vacuolisation cytoplasmique diffuse, hyperplasie focale et néoplasie. 1 000 ppm : adénomes des cellules folliculaires avec néoplasmes multiples ou bilatéraux (70 %). ♀ plus sensibles. Foie : cytomégalie hépatocellulaire centrolobulaire diffuse, ↑ marquée des adénomes et des carcinomes hépatocellulaires (♀). 1 000 ppm : ↑ carcinomes hépatocellulaires (♂). Néoplasmes hépatocellulaires multiples, avec carcinomes produisant des métastases dans les poumons. De rares hépatoblastomes ont également été observés, surtout chez les ♂. Hypophyse : 1 000 ppm : ↑ hyperplasie focale ou adénomes dans la pars distalis (♂) et ♀ : ↑ adénomes (mais pas de l'hyperplasie). Exposition combinée pendant la période périnatale et à l'âge adulte : Thyroïde, foie, hypophyse : 330 et 330 ppm : ↑ minime des lésions non néoplasiques et néoplasiques dans les trois organes par rapport aux observations faites chez les sujets exposés à l'âge adulte, mais cette ↑ minime n'a pas été constaté pour le traitement 330 et 1 000 ppm. ♂ : ↑ minime de l'hyperplasie des cellules folliculaires chez tous les sujets, par rapport aux observations faites chez les sujets exposés à l'âge adulte seulement.	

Étude, espèce et nombre d'animaux par groupe	Dose et pureté de la substance à l'essai	DSENO (mg/kg p.c./j)	Résultats et effets
	poursuivie et, à 8 semaines, les petits ont été divisés en groupes de 60 sujets/sexe traités à des concentrations de 0, 330 et 1 000 ppm. 10 sujets/sexe ont été sacrifiés à 9 mois, et 50 sujets/sexe ont été sacrifiés à 2 ans.	L'annexe VIA contient des tableaux sur les tumeurs.	
L'ETU, un métabolite des fongicides de type EBDC, est actuellement classée par l'EPA parmi les cancérogènes B2, avec un $q_1^* = 0,0601 \text{ (mg/kg/j)}^{-1}$. L'extrapolation aux faibles doses aux fins de l'évaluation des risques pour la santé humaine est fondée sur les tumeurs hépatiques relevées chez les souris femelles. L'ARLA est d'accord avec cette évaluation, et considère que l'ETU est le métabolite préoccupant du point de vue du risque de cancer posé par tous les fongicides de type EBDC.			
<p>2 ans, régime alimentaire avec doses reproduites</p> <p>Rats Fischer</p> <p>Nbre variable/sexe/dose n = 60</p> <p>10/sexe/dose sacrifiés à 9 mois</p> <p>Cette étude faisait partie de l'étude de l'oncogénicité chez la souris présentée ci-dessus.</p> <p>N^{os} de l'ARLA 1570233, 1805515</p>	<p>Période périnatale : 0, 9, 30 et 90 ppm</p> <p>Adultes : 0, 25, 83 et 250 ppm pendant 2 ans. Conversions standard : 1,25, 4,15 et 12,5 mg/kg p.c./j</p> <p>Pureté : 99 %</p> <p>Les femelles ont reçu 0, 9 30 ou 90 ppm d'ETU dans leur nourriture pendant 1 semaine avant l'accouplement. Après celui-ci, le traitement a continué. Au j 4 après la naissance, les portées (F1) ont été uniformisées à 8 sujets et ont été sevrées au j 28. L'exposition s'est poursuivie et, à 8 semaines, les petits ont été divisés en groupes de 50 sujets/sexe traités à des concentrations de 0, 25, 83 et 250 ppm.</p> <p>*Cette étude, combinée avec l'étude de Schmid ci-dessus, répond aux exigences en matière de</p>	<p>Traitement des générations F0:F1 en ppm : 0:0, 0:83, 0:250, 90:0, 90:83, 9:250, 30:83 et 9:25 ppm</p> <p><u>9 mois</u></p> <p>0:83, 0:250, 90:83 et 90:250 ppm : ↑ poids abs. et rel. du foie (♂).</p> <p>0:250 et 90:250 ppm : ↑ poids de la thyroïde.</p> <p>0:83, 0:250, 30:83, 90:83 et 90:250 ppm : ↑ hyperplasie des cellules folliculaires de la thyroïde</p> <p>90:250 ppm : ↑ adénomes des cellules folliculaires de la thyroïde. Sauf pour le traitement 90:0 ppm, ↓ T₄ et ↑ TSH à toutes les doses.</p> <p><u>2 ans</u></p> <p>Exposition pendant la période périnatale seulement :</p> <p>Thyroïde : ↑ hyperplasie des cellules folliculaires (animaux traités : 18 à 64 %; témoins : 0 à 9 %).</p> <p>Exposition à l'âge adulte seulement :</p> <p>Thyroïde :</p> <p>0:83 ppm : ↑ hyperplasie des cellules folliculaires (58 % par rapport à 2 % chez les témoins (♂); ♀ : 16 % par rapport à 4 % chez les témoins), adénomes</p> <p>0:250 ppm : carcinomes des cellules folliculaires, les ♂ semblant plus sensibles. Certains carcinomes ont envahi le parenchyme adjacent et/ou l'œsophage et la trachée, et deux ont produit des métastases dans les poumons.</p> <p>L'incidence des tumeurs thyroïdiennes chez les sujets traités à l'âge adulte seulement était de 1/49, 12/46, 37/50 pour les mâles, et de 3/50, 7/44, 30/49 chez les femelles à 0, 83 et 250 ppm, respectivement).</p> <p>Exposition combinée pendant la période périnatale et à l'âge adulte :</p> <p>Thyroïde : 90:83 et 90:250 ppm : ↑ hyperplasie des cellules folliculaires (♂), plus grande que chez les sujets traités à 0:83 ppm, ce qui indique un type d'effet périnatal. On a constaté un phénomène similaire dans le cas des adénomes et des carcinomes folliculaires. Chez les mâles, l'incidence des tumeurs</p>	

Étude, espèce et nombre d'animaux par groupe	Dose et pureté de la substance à l'essai	DSENO (mg/kg p.c./j)	Résultats et effets
	données sur la toxicité chronique et l'oncogénicité chez le rat.	était de 3/46, 14/47, 13/50 et 48/50 à 9:25, 30:83, 90:83 et 90:250 ppm, respectivement.	<u>Autres organes</u> : 90:83 et 90:250 ppm : ↑ néoplasmes de la glande de Zymbal et leucémie des cellules mononucléaires.
Smith (1984). ETU : fonction thyroïdienne chez 2 groupes de travailleurs exposés. <i>Brit J of Ind Med</i> 41:362-366. N° de l'ARLA 1570247	Des examens cliniques et des essais sur la fonction thyroïdienne ont été menés sur une période de 3 ans au Royaume-Uni, sur 8 travailleurs affectés à la fabrication d'ETU (exposition moyenne de 10 ans) et sur 5 travailleurs affectés au mélange d'ETU avec du caoutchouc (exposition moyenne de 3 ans). Tous les sujets étaient des hommes de 26 à 62 ans. Dans le groupe responsable de la fabrication, un échantillonneur personnel a relevé des concentrations d'ETU de 330 µg/m ³ (concentrations de fond : 10 à 240 µg/m ³). Chez le groupe s'occupant du mélange, on a enregistré des concentrations de 120 à 160 µg/m ³ . Les résultats ont montré que les taux de T ₄ dans le sang des préposés au mélange étaient significativement plus bas que chez les témoins. On n'a noté aucun effet sur la TSH ou sur la globuline de transport des hormones thyroïdiennes. Bien que les auteurs aient conclu que rien n'indiquait que la fonction thyroïdienne soit gravement perturbée à ces doses, les résultats relatifs à la T ₄ pourraient être pris en compte dans le scénario d'exposition des préposés au mélange.		
Études de la toxicité sur le plan de la reproduction et du développement			
2 générations Rats SD 25/sexe/dose N° de l'ARLA 1570238	0, 2,5, 25 et 125 ppm Pureté : 98 %	DSENO possibles (ppm) : <u>Parents</u> 2,5 <u>Jeunes</u> 25 <u>Reproduction</u> 125	<u>Parents</u> ≥ 25 ppm : hypertrophie des cellules folliculaires (thyroïde) et hyperplasie; ↑ hypertrophie de l'hypophyse (♂). 125 ppm : génération F1 : ↓ colloïdes dans la thyroïde. Chez les adultes, ↑ incidence et gravité de l'hypertrophie des cellules antérieures dans l'hypophyse; chez les ♂, ↑ vacuolisation cellulaire. <u>Jeunes</u> 125 ppm : jeunes de la génération F0 : ↑ mortalité aux j 1 à 4 de l'allaitement. Il a été impossible de déterminer la DSENO en mg/kg p.c. en raison de problèmes de stabilité de la substance à l'essai, du fait que la consommation alimentaire était inconnue et que certains jeunes manquaient. Étude considérée comme complémentaire
Toxicité sur le plan de la reproduction en 2 phases Rats Fischer Souris C57BL/6N Selon l'essai, le nombre d'animaux se situait entre 3 et 5 par groupe ou par portée. N° de l'ARLA 1619136	Rats : 0, 8, 25, 83 et 250 ppm (0, 0,8, 2,5, 8,3, 25 mg/kg p.c./j) Souris : 0, 33, 100, 333 et 1 000 ppm (0, 5, 15, 50, 150 mg/kg p.c./j) Pureté : 96,7 %	Phase I : ♀ traitées avant accouplement avec ♂ non traités, puis pendant la gestation. Phase II : petits sevrés traités pendant 9 semaines. <u>Rats</u> Tous les groupes : mères : ↓ prise de p.c., hyperplasie de la thyroïde chez les 2 sexes ≥ 8,3 mg/kg p.c./j : ↑ adénomes de la thyroïde (♂), ↓ prise de p.c.g chez les petits sevrés (♂). 25 mg/kg p.c./j : ♂ : ↓ consommation alimentaire et ↑ vacuolisation de l'hypophyse. Jeunes : ↓ survie (j 4 après la naissance). <u>Souris</u>	

Étude, espèce et nombre d'animaux par groupe	Dose et pureté de la substance à l'essai	DSENO (mg/kg p.c./j)	Résultats et effets
		<p>↓ fertilité ou incapacité à concevoir. ≥ 50 mg/kg p.c./j : ↓ p.c. chez les jeunes sevrés. 150 mg/kg p.c./j : à partir de l'accouplement initial, hyperplasie de la thyroïde et altération cellulaire des hépatocytes (cytomégalie, caryomégalie). ♀ : ↓ p.c. pendant l'allaitement; chez les jeunes ayant survécu jusqu'au j 28, ↓ p.c.</p> <p>On n'a pas pu établir de DSENO en raison du petit nombre d'animaux.</p> <p>Étude considérée comme complémentaire</p>	
<p>Toxicité sur le plan du développement, gavage Rats Wistar</p> <p>10 à 17/dose</p> <p>N^{os} de l'ARLA 1805649, 1805557</p>	<p>0, 5, 10, 20, 40 mg/kg p.c./j; groupe II aussi traité à 80 mg/kg p.c./j</p> <p>Pureté : 100 %</p> <p>Articles publiés (1973)</p>	<p><u>Mères</u> 40</p> <p><u>Développement</u> 5</p> <p><u>Sensibilité</u></p> <p>Valeur utilisée pour la DARf, l'exposition aiguë, à court et à moyen terme, par voie cutanée et par inhalation, et pour l'exposition aiguë globale et l'exposition à court terme (femmes de 13 ans et plus)</p>	<p>Mères du groupe I traitées 21 à 42 jours avant la conception, puis jusqu'au j 15 de la gestation. Autres mères traitées aux j 6 à 15 de la gestation (groupe II) ou 7 à 20 de la gestation (groupe III).</p> <p><u>Mères</u> 80 mg/kg p.c./j : dose létale pour 9/11 mères.</p> <p><u>Fœtus</u> ≥ 5 mg/kg p.c./j : ↑ retard d'ossification de l'os pariétal (groupes I et II). ≥ 10 mg/kg p.c./j : (tous les groupes) ↑ méningoencéphalocèle, méningorragie, méningorrhée, hydrocéphalie, oblitération du canal rachidien, position anormale du membre inférieur avec pied bot varus équin, et queue courte et coudée. ≥ 40 mg/kg p.c./j : retard de croissance.</p>
<p>Toxicité sur le plan du développement, gavage Rats SD</p> <p>n = 6</p> <p>Dose aiguë (j 15 de la gestation)</p> <p>N^o de l'ARLA 1805524</p>	<p>0, 15, 30, 45 mg/kg p.c. au j 15 de la gestation</p>	<p>Un examen par imagerie en série des jeunes de chacun des groupes de doses a été réalisé aux j 6, 13, 17 et 27 après la naissance, afin de déterminer dans quelle mesure l'hydrocéphalie s'était aggravée. Les compagnons de portée ont subi un examen par imagerie par résonance magnétique aux jours indiqués, puis ont été sacrifiés. Une hydrocéphalie était visible sur toutes les images prises au j 6 après la naissance de tous les animaux exposés aux doses de 30 et 45 mg/kg p.c. Ce jour-là, les ventricules latéraux étaient dilatés de moins d'un mm. L'hydrocéphalie s'est aggravée et, vers la 4^e semaine après la naissance, tous les jeunes traités à la dose élevée et près de la moitié de ceux du groupe traité à la dose moyenne sont décédés. Chez les jeunes traités à la dose moyenne qui avaient survécu, le cerveau présentait une hydrocéphalie grave et quelques traces d'un cortex.</p> <p>Dans tous les cas, les résultats de l'imagerie par résonance magnétique correspondaient précisément à l'anatomie du cerveau observée à la fin de l'étude.</p>	
<p>Gavage Rats Wistar ♀</p>	<p>0, 15, 30 mg/kg p.c., dose unique au j 13 de la gestation</p>	<p>Une étude histologique a révélé la présence d'une caryorrhexie dans la couche germinative de la lame basale du système nerveux central, s'étendant de la moelle épinière thoracique au télencéphale</p>	

Étude, espèce et nombre d'animaux par groupe	Dose et pureté de la substance à l'essai	DSENO (mg/kg p.c./j)	Résultats et effets
N° de l'ARLA 1805635		12 h après l'administration d'une dose de 30 mg/kg p.c. À 48 h, la moelle épinière présentait une oblitération et une duplication du canal épendymaire, ainsi qu'une désorganisation des couches germinative et intermédiaire du tube neural. Dans le cerveau, la membrane ventriculaire était dénudée par endroits, les cellules gliales disposées en rosettes et la multiplication des cellules nerveuses désorganisée. Dans le groupe traité à la dose de 15 mg/kg p.c. , on a noté une nécrose cellulaire de moindre gravité caractérisée par une dégénérescence dans une seule cellule ou un petit groupe de cellules largement dispersées dans la couche germinative du névraxe. Des changements dégénératifs ont, au départ, été observés dans un type de cellule nerveuse en particulier, identifié comme étant un neuroblaste migratoire indifférencié.	
Toxicité sur le plan du développement, gavage Rats SD 22/dose j 6 à 20 de la gestation N° de l'ARLA 1805574	0, 15, 25, 35 mg/kg p.c./j	<u>Mères</u> 35 <u>Développement</u> 15 Sensibilité	<u>Mères</u> Aucune toxicité maternelle observée. <u>Fœtus</u> ≥ 25 mg/kg p.c./j : ↑ ventricules cérébraux dilatés (33,5 %). 35 mg/kg p.c./j : ↑ méningocèles crâniennes et méningorrhées, malformation grave des pattes arrière (pied bot), urétérohydrose et uretère dilaté, et ↓ ossification des os crâniens. Petits : queue courte et coudée (43,5 %), hypertrophie des ventricules latéraux (93 %) et corps vertébraux en forme d'haltère ou bilobés (33,5 %).
Toxicité sur le plan du développement Mancozèbe/ETU Rats albinos 26/dose j 6 à 15 de la gestation N° de l'ARLA 1651466	Mancozèbe : 0, 2, 8, 32, 128 ou 512 mg/kg p.c./j Pureté : 83 % ETU : 50 mg/kg p.c./j Pureté : 99 %	<u>Mancozèbe</u> <u>Mères</u> 32 <u>Développement</u> 128 <u>ETU</u> Aucune valeur déterminée.	Mancozèbe <u>Mères</u> ≥ 128 mg/kg p.c./j : ↓ consommation alimentaire aux j 10 à 15, ↓ p.c. au j 20 de la gestation et ↓ prise de p.c. jusqu'à la fin. 512 mg/kg p.c./j : 1 mort dû au traitement, 2 rates sacrifiées par suite d'un avortement, léthargie, pelage en piètre état et diarrhée. <u>Développement</u> 512 mg/kg p.c./j : anomalies flagrantes du développement, anomalies touchant le système nerveux central et le squelette, cryptorchidie, avortements, ↑ résorptions, ↓ poids fœtal. ETU <u>Mères</u> ↓ prise de p.c. (ne semble pas avoir été ajusté). <u>Développement</u> Anomalies flagrantes du développement, anomalies touchant le système nerveux central et le squelette, cryptorchidie, ↓ poids

Étude, espèce et nombre d'animaux par groupe	Dose et pureté de la substance à l'essai	DSENO (mg/kg p.c./j)	Résultats et effets
			<p>fœtal, exencéphalie, reins ectopiques, agénésie rénale, hydronéphrose, estomac de taille réduite, coussins adipeux et œdémateux, nombre de côtes inférieur à 13, vertèbres lombaires, sacrées ou caudales soudées, oligodactylie, syndactylie, doigts palmés et imperforation de l'anus.</p> <p>Commentaire : Même si le mancozèbe et l'ETU ont eu à l'origine de nombreux effets identiques (exception faite des résorptions totales), l'ETU constitue un agent toxique plus délétère que le mancozèbe pour les raisons suivantes :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) il cause des effets à des doses inférieures; 2) la fréquence de ses effets sur le développement est plus élevée; 3) ses effets sur le développement sont plus diversifiés; 4) toutes les malformations sont survenues en présence d'une toxicité maternelle MINIME ou NULLE.
<p>Toxicité sur le plan du développement, voie cutanée Rats SD N° de l'ARLA 1805579</p>	<p>0, 25, 50 mg/kg p.c./j dans le DMSO, j 10 et 11 de la gestation ou 50 mg/kg p.c./j, j 12 et 13 de la gestation Pureté : 98 %</p>	<p>Possible DMENO de 50, j 12 et 13 de la gestation</p>	<p>Jours 10 et 11 de la gestation – 50 mg/kg p.c./j : queues courtes (3/83 jeunes) et côtes soudées (2/83 jeunes). Jours 12 et 13 de la gestation – 50 mg/kg p.c./j : difformités fœtales chez tous les descendants, notamment crâne bifide, une partie ou la totalité de la queue manquante, os de la jambe manquants, gibbosité du rachis, mandibule trop courte, côtes et sternèbres soudées.</p>
<p>Toxicité sur le plan du développement, voie cutanée Rats SD albinos N° de l'ARLA 1619154</p>	<p>100 mg/kg p.c./j, j 12 et 13 de la gestation 50 et 100 mg/kg p.c./j, j 10 et 11 de la gestation</p>		<p>Jours 12 et 13 de la gestation – 100 mg/kg p.c./j : aucun effet sur les mères ni mortalité embryonnaire. Tous les fœtus (73) présentaient des malformations du squelette. Jours 10 et 11 de la gestation – 50 et 100 mg/kg p.c./j : ↑ légère des malformations du squelette.</p>
<p>Étude spéciale de la toxicité sur le plan du développement Rats Dose unique par voie orale, j 15 de la gestation N° de l'ARLA 1805559</p>	<p>0, 15, 30 ou 45 mg/kg p.c./j</p>	<p>Possible DSENO de 15</p>	<p><u>Jeunes</u> ≥ 30 mg/kg p.c./j : ↑ hydrocéphalie, microphthalmie et mortalité. État hydrocéphale caractérisé par l'atrophie du cortex cérébral et de la substance blanche sous-corticale. Les jeunes encore en vie présentaient des troubles moteurs et un crâne en forme de dôme. Une expérience d'allaitement croisée chez les survivants a révélé que la toxicité pour le développement n'était pas liée à l'exposition au lait maternel, mais à l'exposition in utero.</p>

Étude, espèce et nombre d'animaux par groupe	Dose et pureté de la substance à l'essai	DSENO (mg/kg p.c./j)	Résultats et effets
<p>Toxicité sur le plan du développement, gavage Lapins néo-zélandais blancs</p> <p>5 à 7 mères/dose</p> <p>j 7 à 20 de la gestation</p> <p>N° de l'ARLA 1805557</p>	<p>0, 5, 10, 20, 40 ou 80 mg/kg p.c./j</p> <p>Pureté : 100 %</p>	<p>Mères : > 80</p> <p>Développement 40</p> <p>Sensibilité aux doses élevées comparativement aux rats</p>	<p>Aucune toxicité maternelle.</p> <p><u>Développement</u> 80 mg/kg p.c./j : ↑ sites de résorption, dégénérescence des tubules contournés proximaux du rein et ↓ poids du cerveau.</p> <p>Petit nombre d'animaux et absence de rapports détaillés.</p> <p>Étude considérée comme complémentaire</p>
<p>Toxicité sur le plan du développement, gélules Chats persans et européens</p> <p>7 à 14/dose</p> <p>N°s de l'ARLA : 1805550, 1805636</p>	<p>0, 5, 10, 30, 60 mg/kg p.c./j aux j 16 à 35 ou 120 mg/kg p.c./j aux j 16 à 34.</p> <p>Pureté : ?</p>	<p>Possibles DSENO :</p> <p>Mères 5</p> <p>Développement 10</p>	<p><u>Mères</u> ≥ 10 mg/kg p.c./j : ↑ ataxie, tremblements, paralysie des pattes arrière, mortalité. ≥ 30 mg/kg p.c./j : aucun des chats n'a survécu.</p> <p><u>Développement</u> 11/35 fœtus provenant de 6 chattes sacrifiées à l'état de moribond (4 du groupe traité à 30 mg/kg p.c./j et 1 dans chacun des groupes de 60 et 120 mg/kg p.c./j) présentaient des malformations : colobome, fente palatine, spina-bifida, hernie ombilicale, etc. L'ETU est rapidement métabolisée en S-méthyl-ETU chez le chat, mais pas chez le rat. Cela pourrait expliquer pourquoi les effets sur le développement chez le rat se produisent à des doses non toxiques pour les mères, alors que chez le chat, ces effets surviennent à des doses toxiques pour les mères.</p>
<p>Étude spéciale combinant manèbe, ETU et EBIS; intubation gastrique Souris CDI Rats Sprague-Dawley Hamsters Golden Cobayes Hartley</p> <p>N° de l'ARLA 1805604</p>	<p>Doses Rats manèbe (0, 120, 240 et 480 mg/kg p.c./j, j 7 à 16 de la gestation) ETU (0, 5, 10, 20, 30, 40, 80 mg/kg p.c./j, j 7 à 21 de la gestation) EBIS (0, 7,5, 25, 30 mg/kg p.c./j, j 7 à 21 de la gestation) Souris manèbe (0, 375, 750, 1 500 mg/kg p.c./j, j 7 à 16 de la gestation) ETU (0, 100, 200 mg/kg p.c./j, j 7 à 16 de la gestation) EBIS (0, 50, 100, 200 mg/kg p.c./j, j 7 à 16 de la gestation)</p>	<p>Les animaux pour l'étude postnatale ont été divisés en groupes ramenés à 4/sexe/portée et sevrés au j 22 après la naissance.</p> <p>Pour l'ETU, aucun effet sur le développement n'a été observé chez la souris, le hamster ou le cobaye, même à des doses induisant des malformations chez 100 % des ratons.</p> <p>Il semble que le manèbe ait un effet paralysant (de par sa</p>	<p>Manèbe – mères <i>rates</i> : ↓ prise de p.c., ↑ poids rel. du foie (dose-dépendante). 480 mg/kg p.c./j : ↓ poids fœtal, ossification caudale et ↑ hydrocéphalie. Mères <i>souris</i>, à ≥ 375 mg/kg p.c./j : ↑ poids rel. du foie et paralysie induite par le composé. Ossification caudale chez les fœtus. EBIS : aucun effet sur les fœtus; à la dose de 30 mg/kg p.c./j, ↓ prise de p.c. chez les mères <i>rates</i>. Quantité administrée limitée, compte tenu de la paralysie induite par le composé chez les mères. ETU : aucun effet apparent chez les <i>hamsters</i> ou les <i>cobayes</i>. Rats – mères traitées à 80 mg/kg p.c./j : ↓ prise de p.c. et taux de mortalité de 25 %. <u>Développement</u> : ≥ 10 mg/kg p.c./j : ↓ p.c. ≥ 20 mg/kg p.c./j : ↑ hydrocéphalie ≥ 40 mg/kg p.c./j : ↓ ossification,</p>

Étude, espèce et nombre d'animaux par groupe	Dose et pureté de la substance à l'essai	DSENO (mg/kg p.c./j)	Résultats et effets
	<p>Hamsters : ETU (0, 25, 50, 100 mg/kg p.c./j, j 5 à 10 de la gestation)</p> <p>Cobayes : ETU (0, 50, 100 mg/kg p.c./j, j 7 à 25 de la gestation)</p>	<p>conversion métabolique en EBIS) et des effets tératogènes (résultant de sa conversion en ETU). La non-tératogénicité de l'EBIS est peut-être liée au fait qu'il faut une quantité moindre du composé pour induire une paralysie que pour entraîner la conversion métabolique de quantités suffisantes d'ETU.</p> <p>Chez le rat, on note une relation dose-effet accentuée en ce qui concerne la toxicité de l'ETU sur le plan du développement.</p> <p>ETU : DSENO_{développement} = 5 mg/kg p.c./j</p> <p>Jusqu'ici, rien ne laisse penser que les humains seraient moins sensibles que les rats aux effets sur le développement induits par l'ETU.</p>	<p>↑ crâne bifide, cyphose et malformations digitales. 80 mg/kg p.c./j : ↑ mortalité, œdème, anomalies flagrantes du squelette et du système nerveux central.</p> <p><i>Souris</i> – mères : ↑ poids rel. du foie (≥ 100 mg/kg p.c./j) à 200 mg/kg p.c./j et ↑ nombre de côtes surnuméraires chez le fœtus.</p> <p>Résultats postnataux : Manèbe : retard d'ouverture des yeux (♂). EBIS : retard d'ouverture des yeux (♀), ↓ p.c. ETU : aucun écart important n'a été signalé dans les tests en espace ouvert entre les fœtus mâles atteints d'hydrocéphalie ayant survécu à la dose élevée et leurs compagnons apparemment normaux.</p>
<p>Étude spéciale, gavage Souris JCL-ICR Rats Wistar Hamsters Golden</p> <p>Animaux traités pendant l'organogénèse</p> <p>N° de l'ARLA 1805594</p>	<p>Rats : 0, 10, 20, 30, 40, 50 mg/kg p.c./j Souris : 0, 200, 400, 800 mg/kg p.c./j Hamsters : 0, 90, 270, 810 mg/kg p.c./j</p>	<p>Aucune toxicité maternelle chez l'une ou l'autre des 3 espèces.</p> <p><u>Développement</u> Rats : 20 (JMPR), < 10 (EPA et ARLA) Souris : > 800 Hamsters : 90</p>	<p>Rats : ≥ 10 mg/kg p.c./j : ↑ dilatation du 4^e ventricule latéral (2 %) – observée parmi un groupe témoin historique; cependant, une étude publiée précédemment indique des malformations crâniennes graves à cette dose, et ce résultat a préséance sur les résultats d'ensemble de l'évaluation globale. ≥ 20 mg/kg p.c./j : ↑ dilatation du 4^e ventricule (39 %). ≥ 30 mg/kg p.c./j : ↓ poids fœtal moyen, queue courte et coudée, clavicules courbes. ≥ 40 mg/kg p.c./j : méningocèle (66 %), côtes soudées ou ondulées, sternèbres soudées, malformation des vertèbres et</p>

Étude, espèce et nombre d'animaux par groupe	Dose et pureté de la substance à l'essai	DSENO (mg/kg p.c./j)	Résultats et effets
			<p>scoliose.</p> <p>Souris : Aucune toxicité observée.</p> <p>Hamsters ≥ 270 mg/kg p.c./j : ↓ poids fœtal (♀), ↑ malformation des vertèbres lombaires et sacrées.</p> <p>810 mg/kg p.c./j : ↑ dilatation du 4^e ventricule, ↑ fente palatine, queue courte et coudée, oligodactylie.</p>
<p>Enzymes hépatiques, gavage Souris albinos suisses Rats Wistar 8 souris ♂ 8 rats ♂ N° de l'ARLA 1805566</p>	<p>ETU (pureté = 98 %) : 0, 100 ou 200 mg/kg p.c.</p>	<p>L'ETU entraîne une baisse dose-dépendante de l'activité de l'aminopyrine-N-déméthylase chez le rat, mais pas chez la souris. L'ETU n'a pas modifié l'activité de l'aniline hydroxylase chez le rat; en revanche, cette activité était deux fois plus élevée chez la souris. Les auteurs de l'étude ont conclu que les réponses qualitativement différentes des enzymes microsomales hépatiques étaient en partie responsables des disparités sur le plan de la toxicité aiguë et de la tératogénicité entre le rat et la souris.</p>	
<p>Étude comparative approfondie de la tératogénicité chez le rat et la souris N° de l'ARLA 1805569</p>			<p>Le fait que la demi-vie et le métabolisme de l'ETU soient plus importants chez la souris que chez le rat peut expliquer, en partie, les différences sur le plan de la réponse tératogène chez ces deux espèces. Après 48 h, la quantité totale d'ETU excrétée est similaire chez les deux espèces, mais le radiomarqueur demeure présent en des concentrations détectables dans tous les tissus du rat, tandis que chez la souris, <u>il n'est présent que dans le foie.</u></p> <p>L'analyse des matières excrétées dans l'urine révèle qu'elles sont composées à 95 % d'ETU et <u>seulement à 40 % d'ETU intacte chez la souris.</u></p> <p>Cela dit, les résultats suivants brouillent les cartes :</p> <p>1) une dose 10 fois supérieure à celle ayant induit une hydrocéphalie chez les fœtus de rat n'a eu aucun effet sur le développement de la souris;</p> <p>2) le rat et le cobaye ont des profils d'élimination semblables, et l'ETU n'est pas tératogène chez le cobaye.</p> <p>Ainsi, le métabolisme et l'élimination rapide de l'ETU chez la souris contribuent peut-être à protéger cette espèce contre les effets tératogènes, mais ce facteur n'est pas le seul responsable de la sensibilité moindre de la souris. Le fait que l'ETU ne soit détectée que dans le foie peut aussi être lié à la cancérogénicité se développant dans cet organe.</p>
<p>Toxicité sur le plan du développement, gavage Rats Sprague-Dawley Rats hypothyroïdiens et euthyroïdiens 10 à 12/dose N° de l'ARLA 1805624</p>	<p>40 mg/kg p.c., j 7 à 15 de la gestation Pureté : 100 %</p>		<p>De la thyroxine a été administrée à des rats afin de déterminer si les effets tératogènes de l'ETU résultent d'altérations de la fonction thyroïdienne maternelle. Il a été établi que l'ETU était tératogène, mais pas en raison de la présence d'altérations de la fonction thyroïdienne maternelle. Autrement dit, les altérations au niveau de la thyroïde ont aggravé la toxicité de l'ETU sur le plan du développement, mais elles n'en sont pas le principal facteur.</p> <ul style="list-style-type: none"> - L'ETU a réduit le taux de T₄ sérique. - La baisse du taux sérique de T₄ était en soi embryotoxique, mais pas tératogène. - L'hypothyroïdie a modifié le profil des malformations induites par l'ETU, quantitativement et qualitativement.

Étude, espèce et nombre d'animaux par groupe	Dose et pureté de la substance à l'essai	DSENO (mg/kg p.c./j)	Résultats et effets
Études de génotoxicité			
La base de données contient près de 100 études de génotoxicité sur l'ETU. Des sommaires des données génétiques sont également disponibles (EPA, CIRC). Selon l'EPA, l'ETU est d'une faible génotoxicité alors que le CIRC affirme qu'il n'est pas génotoxique.			
<u>Aperçu :</u>			
Tests de mutation inverse sur <i>Salmonella</i> : 10 positifs; 5 négatifs			
<i>E. coli</i> : 1 positif; 2 négatifs			
Essai de mutation génique sur cellules de mammifères : 1 positif; 2 négatifs			
Essai de mutation létale récessive liée au sexe : 2 négatifs; 2 non concluants			
Essai de mutation directe : tous négatifs			
Aberrations chromosomiques in vitro : 3 négatifs; 1 positif			
Test du micronoyau : 2 positifs; 5 négatifs			
Test de létalité dominante : 1 positif; 2 négatifs			
Contre-essais : 2 positifs; 4 négatifs			
Synthèse non programmée d'ADN in vitro : 1 positif (avec activation); 4 négatifs			
Échange de chromatides sœurs in vitro : 5 négatifs			
Échange de chromatides sœurs in vivo : 1 négatif			
Conversion des gènes mitotiques : 3 positifs; 3 négatifs			
Il existe aussi de nombreuses autres études donnant des résultats équivoques pour la mortalité différentielle ou des résultats négatifs pour la transformation cellulaire et les anomalies de la tête de spermatozoïdes.			
Tout comme l'EPA, l'ARLA est d'avis que l'ETU a un faible potentiel génotoxique.			
N ^{os} de l'ARLA 1805544, 1570258, 1805578			

Tableau 3 Critères d'effet toxicologique utilisés pour l'évaluation des risques sanitaires liés au métirame

Scénario d'exposition	Critère d'effet	Étude	Dose (mg/kg p.c./j)	FG ou ME ¹
Dose aiguë de référence Femmes de 13 à 49 ans	Pertes post-implantation	Toxicité sur le plan du développement chez le rat	DSENO 80	1 000
Dose journalière admissible	Thyroïde et hormones thyroïdiennes	Toxicité sur 1 an chez le chien	DSENO 2,5	1 000
Exposition à court terme par voie cutanée ²	Exposition en contexte professionnel			
	Effets neuromusculaires	Neurotoxicité sur 90 j chez le rat	DSENO 6,7	1 000
Exposition à moyen terme par voie cutanée	Exposition en contexte professionnel			
	Thyroïde et hormones thyroïdiennes	Toxicité sur 1 an chez le chien	DSENO 2,5	1 000
Exposition à court et à moyen terme par inhalation	Exposition en contexte professionnel			
	Diminution du p.c.	Toxicité sur 90 j par inhalation chez le rat	DSENO 0,5	1 000

¹Le facteur global (FG) correspond au total des facteurs d'incertitude et du facteur prévu par la LPA pour les évaluations des risques liés à l'exposition par le régime alimentaire; la ME est la ME cible pour les évaluations de l'exposition en contexte professionnel.

²Comme on a choisi une DSENO par voie orale, un facteur d'absorption cutanée de 7 % a été utilisé pour l'extrapolation d'une voie d'exposition à l'autre pour le métirame.

Tableau 4 Critères d'effet toxicologique utilisés pour l'évaluation des risques sanitaires liés à l'éthylènethiourée

Scénario d'exposition	Critère d'effet	Étude	Dose (mg/kg p.c./j)	FG ou ME ¹
DARf, femmes de 13 à 49 ans	Malformations	Toxicité sur le plan du développement chez le rat	5 mg/kg p.c./j DSENO	1 000
DARf, population générale	Sans objet			
Exposition chronique par voie alimentaire	p.c. et thyroïde	Étude sur 1 an chez le chien	0,18 mg/kg p.c./j DSENO	300
Toxicité aiguë à court terme et à moyen terme par voie cutanée ² et par inhalation ³	Exposition en contexte professionnel			
	Malformations	Toxicité sur le plan du développement chez le rat	5 mg/kg p.c./j DSENO	1 000
Toxicité à long terme par voie cutanée ² et par inhalation ³	Exposition en contexte professionnel			
	p.c. et thyroïde	Étude sur 1 an chez le chien	0,18 mg/kg p.c./j DSENO	300
Exposition aiguë, à court terme, femmes de 13 à 49 ans	Exposition globale			
	Malformations	Toxicité sur le plan du développement chez le rat	5 mg/kg p.c./j DSENO	1 000
Exposition à court terme, population générale	Exposition globale			
	Effets sur la thyroïde	Étude sur 90 jours chez la souris	1,7 mg/kg p.c./j DSENO	300
Risque de cancer	Malformations chez les fœtus; q_1^* de 0,0601 (mg/kg p.c./j) ⁻¹	D'après les incidences de tumeurs hépatiques dans une étude combinée sur la toxicité chronique, la cancérogénicité et la reproduction		

¹Le facteur global (FG) correspond au total des facteurs d'incertitude et du facteur prévu par la LPA pour les évaluations des risques associés à l'exposition par voie alimentaire; la ME est la ME cible pour les évaluations de l'exposition en contexte professionnel.

²Comme on a choisi une DSENO par voie orale, un facteur d'absorption cutanée de 45 % a été utilisé pour l'extrapolation d'une voie d'exposition à l'autre.

³Comme on a choisi une DSENO par voie orale, un facteur d'absorption cutanée de 100 % (valeur par défaut) a été utilisé pour l'extrapolation d'une voie d'exposition à l'autre.

Annexe V Évaluation des risques pendant le mélange, le chargement et l'application à des fins agricoles et après le traitement

Tableau 1 Marges d'exposition par voie cutanée et par inhalation pour le mélange, le chargement et l'application de métirame à court et à moyen terme

Culture	Matériel d'application	Préparation	Dose max.	Superficie traitée	Exposition quotidienne $\mu\text{g}/\text{kg p.c./j}$		Marges d'exposition		kg m.a. manipulés/j pour atteindre la ME cible ^e
					Voie cutanée ^a	Inhalation ^b	Voie cutanée ^c	Inhalation ^d	
Équipement de protection individuelle (EPI) indiqué sur l'étiquette : Mélange et chargement à découvert, application à l'aide d'un pulvérisateur pneumatique en cabine ouverte. Port d'un vêtement à manches longues, d'un pantalon long et de gants résistant aux produits chimiques pendant le mélange, le chargement et l'application.									
Pommiers	Pulvérisateur pneumatique	Granulés hydrodispersibles	4,8 kg m.a./ha	16 ha	55,72	7,48	120	67	5
Mesures techniques de protection : EPI moyen (combinaison par-dessus un vêtement à manches longues et un pantalon long, avec des gants résistant aux produits chimiques), mélange et chargement à couvert, cabine fermée.									
Pommiers	Pulvérisateur pneumatique	Granulés hydrodispersibles	4,8 kg m.a./ha	16 ha	3,58	0,83	1 872	600	45
EPI indiqué sur l'étiquette : Mélange et chargement à découvert, application à l'aide d'une rampe de pulvérisation en cabine ouverte. Préposés au mélange, au chargement et à l'application portant un vêtement à manches longues, un pantalon long et des gants résistant aux produits chimiques (sauf pendant l'application).									
Asperges, céleri, tomates	Rampe de pulvérisation; agriculteur ou spécialiste de la lutte antiparasitaire	Granulés hydrodispersibles	2,6 kg m.a./ha	30 ha	15,35	2,21	437	227	20
Mesures techniques de protection : EPI moyen (combinaison par-dessus un vêtement à manches longues et un pantalon long, avec des gants résistant aux produits chimiques – sauf pendant l'application), mélange et chargement à couvert, cabine fermée. Les préposés à l'application doivent aussi porter un respirateur.									
Asperges, céleri, tomates	Rampe de pulvérisation; agriculteur ou spécialiste de la lutte antiparasitaire	Granulés hydrodispersibles	2,6 kg m.a./ha	30 ha	2,26	0,31	2 966	1 626	Sans objet
EPI indiqué sur l'étiquette : Mélange et chargement à découvert, application à l'aide d'une rampe de pulvérisation en cabine ouverte. Préposés au mélange, au chargement et à l'application portant un vêtement à manches longues, un pantalon long et des gants résistant aux produits chimiques (sauf pendant l'application).									
Carottes	Rampe de pulvérisation;	Granulés hydrodispersibles	1,8 kg m.a./ha	30 ha	10,62	1,53	631	327	20

Culture	Matériel d'application	Préparation	Dose max.	Superficie traitée	Exposition quotidienne $\mu\text{g}/\text{kg p.c./j}$		Marges d'exposition		kg m.a. manipulés/j pour atteindre la ME cible ^e
					Voie cutanée ^a	Inhalation ^b	Voie cutanée ^c	Inhalation ^d	
	agriculteur ou spécialiste de la lutte antiparasitaire								
Mesures techniques de protection : EPI moyen (combinaison par-dessus un vêtement à manches longues et un pantalon long, avec des gants résistant aux produits chimiques – sauf pendant l'application), mélange et chargement à couvert, cabine fermée. Les préposés à l'application doivent aussi porter un respirateur.									
Carottes	Rampe de pulvérisation; agriculteur ou spécialiste de la lutte antiparasitaire	Granulés hydrodispersibles	1,8 kg m.a./ha	30 ha	1,56	0,21	4 284	2 348	Sans objet
EPI indiqué sur l'étiquette : Mélange et chargement à découvert, application à l'aide d'une rampe de pulvérisation en cabine ouverte. Préposés au mélange, au chargement et à l'application portant un vêtement à manches longues, un pantalon long et des gants résistant aux produits chimiques (sauf pendant l'application).									
Vigne	Pulvérisateur pneumatique	Granulés hydrodispersibles	1,6 kg m.a./ha	16 ha	18,57	2,49	361	200	5
Mesures techniques de protection : EPI moyen (combinaison par-dessus un vêtement à manches longues et un pantalon long, avec des gants résistant aux produits chimiques), mélange et chargement à couvert, cabine fermée.									
Vigne	Pulvérisateur pneumatique	Granulés hydrodispersibles	1,6 kg m.a./ha	16 ha	1,19	0,28	5 617	1 799	Sans objet
EPI indiqué sur l'étiquette : Mélange et chargement à découvert, application à l'aide d'une rampe de pulvérisation en cabine ouverte. Préposés au mélange, au chargement et à l'application portant un vêtement à manches longues, un pantalon long et des gants résistant aux produits chimiques (sauf pendant l'application).									
Betteraves à sucre, pommes de terre	Rampe de pulvérisation; agriculteur	Granulés hydrodispersibles	1,8 kg m.a./ha	100 ha	35,41	5,09	189	98	20
	Rampe de pulvérisation; spécialiste de la lutte antiparasitaire	Granulés hydrodispersibles	1,8 kg m.a./ha	300 ha	106,25	1,27	63	33	20
Mesures techniques de protection : EPI moyen (combinaison par-dessus un vêtement à manches longues et un pantalon long, avec des gants résistant aux produits chimiques – sauf pendant l'application), mélange et chargement à couvert, cabine fermée. Les préposés à l'application doivent aussi porter un respirateur.									
Betteraves à sucre, pommes de terre	Rampe de pulvérisation; agriculteur	Granulés hydrodispersibles	1,8 kg m.a./ha	100 ha	5,21	0,71	1 285	705	125
	Rampe de pulvérisation;	Granulés hydrodispersibles	1,8 kg m.a./ha	300 ha	15,64	2,13	428	235	125

Culture	Matériel d'application	Préparation	Dose max.	Superficie traitée	Exposition quotidienne $\mu\text{g}/\text{kg p.c.}/\text{j}$		Marges d'exposition		kg m.a. manipulés/j pour atteindre la ME cible ^e
					Voie cutanée ^a	Inhalation ^b	Voie cutanée ^c	Inhalation ^d	
	spécialiste de la lutte antiparasitaire								
EPI indiqué sur l'étiquette : Mélange et chargement à découvert. Port d'une combinaison par-dessus un vêtement à manches longues et un pantalon long, avec des gants résistant aux produits chimiques pendant le mélange et le chargement. Port d'un vêtement à manches longues, un pantalon long et des gants résistant aux produits chimiques pendant l'aplica.									
Pommes de terre	Voie aérienne; mélange et chargement	Granulés hydrodispersibles	1,8 kg m.a./ha	400 ha	66,20	11,49	101	48	34,31
	Voie aérienne; application	Granulés hydrodispersibles	1,8 kg m.a./ha	400 ha	6,96	0,72	963	694	500,00
Mesures techniques de protection : EPI moyen (combinaison par-dessus un vêtement à manches longues et un pantalon long, avec des gants résistant aux produits chimiques), mélange et chargement à couvert.									
Pommes de terre	Voie aérienne; mélange et chargement	Granulés hydrodispersibles	1,8 kg m.a./ha	400 ha	6,62	1,85	1 012	270	194,44

Les cellules en gris indiquent que la ME est inférieure à la ME cible.

^a Exposition par voie cutanée ($\mu\text{g}/\text{kg p.c.}/\text{j}$) = (exposition unitaire selon la PHED \times superficie traitée/j \times dose d'application \times 7 % d'absorption cutanée)/70 kg p.c.

^b Exposition par inhalation ($\mu\text{g}/\text{kg p.c.}/\text{j}$) = (exposition unitaire selon la PHED \times superficie traitée/j \times dose d'application)/70 kg p.c.

^c D'après une DSENO par voie orale à court à moyen terme de 6,7 mg/kg p.c./j tirée de l'étude de la neurotoxicité sur 90 j, ME cible de 1 000.

^d D'après une DSENO à court à moyen terme de 0,5 mg/kg p.c./j tirée de l'étude de la toxicité par inhalation sur 90 j, ME cible de 1 000.

^e Valeur calculée selon l'équation suivante : (exposition cible par voie cutanée (0,0067 mg/kg p.c./j) ou par inhalation (0,0005 mg/kg p.c./j)/exposition unitaire ($\mu\text{g}/\text{kg m.a.}$ manipulé) \times 7 % d'absorption cutanée (le cas échéant) \times 70 kg p.c. \times facteur de conversion (1 000 $\mu\text{g}/\text{mg}$).

Tableau 2 Marges d'exposition par voie cutanée et par inhalation pendant le mélange, le chargement et l'application de métirame à court et à moyen terme

Culture	Matériel d'application	Préparation	Dose max.	Superficie traitée	Exposition quotidienne (µg/kg p.c./j)			Exposition totale à l'ETU (µg/kg p.c./j) ^d	ME ^e
					ETU dans le mélange en cuve		Conversion métabolique du métirame ^c		
					Voie cutanée ^a	Inhalation ^b			
EPI indiqué sur l'étiquette : Mélange et chargement à découvert, application à l'aide d'un pulvérisateur pneumatique en cabine ouverte. Port d'un vêtement à manches longues, d'un pantalon long et de gants résistant aux produits chimiques pendant le mélange, le chargement et l'application.									
Pommiers	Pulvérisateur pneumatique	GHD	4,8 kg m.a./ha	16 ha	$3,58 \times 10^{-1}$	$7,48 \times 10^{-3}$	4,74	5,11	979
Mesures techniques de protection : EPI moyen (combinaison par-dessus une chemise à manches longues et un pantalon long, avec des gants résistant aux produits chimiques), mélange et chargement à couvert, cabine fermée. Restrictions quant à la superficie traitée par jour (45 kg m.a./j, approx. 9,5 ha à 4,8 kg m.a./j).									
Pommiers	Pulvérisateur pneumatique	GHD	4,8 kg m.a./ha	16 ha	$2,30 \times 10^{-2}$	$8,34 \times 10^{-4}$	$3,31 \times 10^{-1}$	$3,55 \times 10^{-1}$	14 095
Mesures techniques de protection : EPI moyen (combinaison par-dessus une chemise à manches longues et un pantalon long, avec des gants résistant aux produits chimiques), mélange et chargement à couvert, cabine fermée. Restrictions quant à la superficie traitée par jour (45 kg m.a./j, approx. 9,5 ha à 4,8 kg m.a./j).									
Pommiers	Pulvérisateur pneumatique	GHD	4,8 kg m.a./ha	9,5 ha	$1,37 \times 10^{-2}$	$4,95 \times 10^{-4}$	$1,96 \times 10^{-1}$	$2,11 \times 10^{-1}$	23 739
EPI indiqué sur l'étiquette : Mélange et chargement à découvert, application à l'aide d'une rampe de pulvérisation en cabine ouverte. Préposés au mélange, au chargement et à l'application portant une chemise à manches longues, un pantalon long et des gants résistant aux produits chimiques (sauf pendant l'application).									
Asperges, céleri, tomates	Rampe de pulvérisation; agriculteur ou spécialiste de la lutte antiparasitaire	GHD	2,6 kg m.a./ha	30 ha	$9,87 \times 10^{-2}$	$2,21 \times 10^{-3}$	1,32	1,42	3 528
Mesures techniques de protection : EPI moyen (combinaison par-dessus un vêtement à manches longues et un pantalon long, avec des gants résistant aux produits chimiques – sauf pendant l'application), mélange et chargement à couvert, cabine fermée. Les préposés à l'application doivent porter un respirateur.									
Asperges, céleri, tomates	Rampe de pulvérisation; agriculteur ou spécialiste de la lutte antiparasitaire	GHD	2,6 kg m.a./ha	30 ha	$1,45 \times 10^{-2}$	$3,08 \times 10^{-4}$	$1,92 \times 10^{-1}$	$2,07 \times 10^{-1}$	24 118
EPI indiqué sur l'étiquette : Mélange et chargement à découvert, application à l'aide d'une rampe de pulvérisation en cabine ouverte. Préposés au mélange, au chargement et à l'application portant une chemise à manches longues, un pantalon long et des gants résistant aux produits chimiques (sauf pendant l'application).									
Carottes	Rampe de	GHD	1,8 kg	30 ha	$6,83 \times 10^{-2}$	$1,53 \times 10^{-3}$	$9,11 \times 10^{-1}$	$9,81 \times 10^{-1}$	5 096

Culture	Matériel d'application	Préparation	Dose max.	Superficie traitée	Exposition quotidienne (µg/kg p.c./j)			Exposition totale à l'ETU (µg/kg p.c./j) ^d	ME ^e
					ETU dans le mélange en cuve		Conversion métabolique du métirame ^c		
					Voie cutanée ^a	Inhalation ^b			
	pulvérisation; agriculteur		m.a./ha						
Mesures techniques de protection : EPI moyen (combinaison par-dessus un vêtement à manches longues et un pantalon long, avec des gants résistant aux produits chimiques – sauf pendant l'application), mélange et chargement à couvert, cabine fermée. Les préposés à l'application doivent porter un respirateur.									
Carottes	Rampe de pulvérisation; agriculteur	GHD	1,8 kg m.a./ha	30 ha	$1,01 \times 10^{-2}$	$2,13 \times 10^{-4}$	$1,33 \times 10^{-1}$	$1,44 \times 10^{-1}$	34 838
EPI indiqué sur l'étiquette : Mélange et chargement à découvert, application à l'aide d'une rampe de pulvérisation en cabine ouverte. Préposés au mélange, au chargement et à l'application portant une chemise à manches longues, un pantalon long et des gants résistant aux produits chimiques (sauf pendant l'application).									
Vigne	Pulvérisateur pneumatique	GHD	1,6 kg m.a./ha	16 ha	$1,19 \times 10^{-1}$	$2,49 \times 10^{-3}$	1,58	1,70	2 938
Mesures techniques de protection : EPI moyen (combinaison par-dessus un vêtement à manches longues et un pantalon long, avec des gants résistant aux produits chimiques), mélange et chargement à couvert, cabine fermée.									
Vigne	Pulvérisateur pneumatique	GHD	1,6 kg m.a./ha	16 ha	$7,67 \times 10^{-3}$	$2,78 \times 10^{-4}$	$1,10 \times 10^{-1}$	$1,18 \times 10^{-1}$	42 286
EPI indiqué sur l'étiquette : Mélange et chargement à découvert, application à l'aide d'une rampe de pulvérisation en cabine ouverte. Préposés au mélange, au chargement et à l'application portant un vêtement à manches longues, un pantalon long et des gants résistant aux produits chimiques (sauf pendant l'application).									
Betteraves à sucre, pommes de terre	Rampe de pulvérisation; agriculteur	GHD	1,8 kg m.a./ha	100 ha	$2,28 \times 10^{-1}$	$5,09 \times 10^{-3}$	3,04	3,27	1 529
	Rampe de pulvérisation; spécialiste de la lutte antiparasitaire	GHD	1,8 kg m.a./ha	300 ha	$6,83 \times 10^{-1}$	$1,53 \times 10^{-2}$	9,11	9,81	510
Mesures techniques de protection : EPI moyen (combinaison par-dessus un vêtement à manches longues et un pantalon long, avec des gants résistant aux produits chimiques – sauf pendant l'application), mélange et chargement à couvert, cabine fermée. Les préposés à l'application doivent porter un respirateur.									
Betteraves à sucre, pommes de terre	Rampe de pulvérisation; agriculteur	GHD	1,8 kg m.a./ha	100 ha	$3,35 \times 10^{-2}$	$7,10 \times 10^{-4}$	$4,44 \times 10^{-1}$	$4,78 \times 10^{-1}$	10 451
	Rampe de pulvérisation; spécialiste de la lutte antiparasitaire	GHD	1,8 kg m.a./ha	300 ha	$1,01 \times 10^{-1}$	$2,13 \times 10^{-3}$	1,33	1,44	3 484
Mesures techniques de protection : EPI moyen (combinaison par-dessus un vêtement à manches longues et un pantalon long, avec des gants résistant aux produits chimiques – sauf pendant l'application), mélange et chargement à couvert, cabine fermée. Les préposés à l'application doivent porter un respirateur.									

Culture	Matériel d'application	Préparation	Dose max.	Superficie traitée	Exposition quotidienne (µg/kg p.c./j)			Exposition totale à l'ETU (µg/kg p.c./j) ^d	ME ^e
					ETU dans le mélange en cuve		Conversion métabolique du métirame ^c		
					Voie cutanée ^a	Inhalation ^b			
Restrictions quant à la superficie traitée par jour (125 kg m.a./j, approx. 70 ha à 1,8 kg m.a./j).									
Betteraves à sucre, pommes de terre	Rampe de pulvérisation	GHD	1,8 kg m.a./ha	70 ha	$2,35 \times 10^{-2}$	$4,97 \times 10^{-4}$	$3,11 \times 10^{-1}$	$3,35 \times 10^{-1}$	14 930
EPI indiqué sur l'étiquette : Mélange et chargement à découvert. Préposés au mélange et au chargement portant une combinaison par-dessus un vêtement à manches longues et un pantalon long, avec des gants résistant aux produits chimiques. Préposés à l'application portant une chemise à manches longues, un pantalon long et des gants résistant aux produits chimiques.									
Pommes de terre	Voie aérienne; mélange et chargement	GHD	1,8 kg m.a./ha	400 ha	$4,26 \times 10^{-1}$	$1,05 \times 10^{-2}$	5,75	6,19	808
	Voie aérienne; application	GHD	1,8 kg m.a./ha	400 ha	$4,47 \times 10^{-2}$	$7,20 \times 10^{-4}$	$5,76 \times 10^{-1}$	$6,21 \times 10^{-1}$	8 051
Mesures techniques de protection : EPI moyen (combinaison par-dessus une chemise à manches longues et un pantalon long, avec des gants résistant aux produits chimiques), mélange et chargement à couvert.									
Pommes de terre	Voie aérienne; mélange et chargement	GHD	1,8 kg m.a./ha	400 ha	$4,26 \times 10^{-2}$	$1,85 \times 10^{-3}$	$6,35 \times 10^{-1}$	$6,80 \times 10^{-1}$	7 356
Mesures techniques de protection : EPI moyen (combinaison par-dessus un vêtement à manches longues et un pantalon long, avec des gants résistant aux produits chimiques), mélange et chargement à couvert, cabine fermée. Les préposés à l'application doivent porter un respirateur. Restrictions quant à la superficie traitée par jour (195 kg m.a./j, approx. 110 ha à 1,8 kg m.a./j).									
Pommes de terre	Voie aérienne; mélange et chargement	GHD	1,8 kg m.a./ha	110 ha	$1,17 \times 10^{-2}$	$5,09 \times 10^{-4}$	$1,75 \times 10^{-1}$	$1,87 \times 10^{-1}$	26 748
	Voie aérienne; application	GHD	1,8 kg m.a./ha	110 ha	$1,23 \times 10^{-2}$	$1,98 \times 10^{-4}$	$1,58 \times 10^{-1}$	$1,71 \times 10^{-1}$	29 275

Les cellules en gris indiquent que la ME est inférieure à la ME cible. GHD = granulés hydrodispersibles.

^a Exposition par voie cutanée (µg/kg p.c./j) = (exposition unitaire selon la PHED × superficie traitée/j × dose d'application × 45 % d'absorption cutanée)/70 kg p.c.

^b Exposition par inhalation (µg/kg p.c./j) = (exposition unitaire selon la PHED × superficie traitée/j × dose d'application)/70 kg p.c.

^c Exposition systémique (µg/kg p.c./j) = exposition totale au métirame (comme on l'exprime au tableau 1 de l'annexe II : exposition par voie cutanée + exposition par inhalation) × conversion métabolique du métirame en ETU (7,5 %).

^d Exposition quotidienne totale à l'ETU (µg/kg p.c./j) = somme de l'exposition quotidienne à l'ETU dans le mélange en cuve (exposition par voie cutanée + exposition par inhalation) et à l'ETU produite par conversion métabolique.

^e D'après une DSENO à court à moyen terme de 5 mg/kg p.c./j, ME cible de 1 000.

Tableau 3 Estimations du risque de cancer lié à l'exposition à l'éthylènthiourée en milieu professionnel

Culture	Préparation et méthode d'application	Dose	Préposé à l'application	Superficie traitée	Dose absorbée quotidiennement ($\mu\text{g}/\text{kg p.c./j}$) ^a	Dose quotidienne moyenne à vie ($\text{mg}/\text{kg p.c./j}$) ^b	Risque de cancer ^c
Mesures techniques de protection : EPI moyen (combinaison par-dessus un vêtement à manches longues et un pantalon long, avec des gants résistant aux produits chimiques), mélange et chargement à couvert, cabine fermée. Restrictions quant à la superficie traitée par jour (45 kg m.a./j, approx. 9,5 ha à 4,8 kg m.a./j).							
Pommiers	GHD; pulvérisateur pneumatique	4,8 kg m.a./ha	Agriculteur	9,5 ha	$2,11 \times 10^{-1}$	$1,23 \times 10^{-6}$	7×10^{-8}
	GHD; pulvérisateur pneumatique	4,8 kg m.a./ha	Spécialiste de la lutte antiparasitaire	9,5 ha	$2,11 \times 10^{-1}$	$9,23 \times 10^{-6}$	6×10^{-7}
Mesures techniques de protection : EPI moyen (combinaison par-dessus un vêtement à manches longues et un pantalon long, avec des gants résistant aux produits chimiques – sauf pendant l'application), mélange et chargement à couvert, cabine ouverte. Les préposés à l'application doivent porter un respirateur.							
Asperges, céleri, tomates	GHD; rampe de pulvérisation	2,6 kg m.a./ha	Agriculteur	30 ha	$2,07 \times 10^{-1}$	$1,21 \times 10^{-6}$	7×10^{-8}
	GHD; rampe de pulvérisation	2,6 kg m.a./ha	Spécialiste de la lutte antiparasitaire	30 ha	$2,07 \times 10^{-1}$	$9,09 \times 10^{-6}$	5×10^{-7}
Mesures techniques de protection : EPI moyen (combinaison par-dessus un vêtement à manches longues et un pantalon long, avec des gants résistant aux produits chimiques – sauf pendant l'application), mélange et chargement à couvert, cabine ouverte. Les préposés à l'application doivent porter un respirateur.							
Carottes	GHD; rampe de pulvérisation	1,8 kg m.a./ha	Agriculteur	30 ha	$1,44 \times 10^{-1}$	$8,39 \times 10^{-7}$	5×10^{-8}
	GHD; rampe de pulvérisation	1,8 kg m.a./ha	Spécialiste de la lutte antiparasitaire	30 ha	$1,44 \times 10^{-1}$	$6,29 \times 10^{-6}$	4×10^{-7}
Mesures techniques de protection : EPI moyen (combinaison par-dessus un vêtement à manches longues et un pantalon long, avec des gants résistant aux produits chimiques), mélange et chargement à couvert, cabine fermée.							
Vigne	GHD; pulvérisateur pneumatique	1,6 kg m.a./ha	Agriculteur	16 ha	$1,18 \times 10^{-1}$	$5,18 \times 10^{-7}$	3×10^{-8}
	GHD; pulvérisateur pneumatique	1,6 kg m.a./ha	Spécialiste de la lutte antiparasitaire	16 ha	$1,18 \times 10^{-1}$	$5,18 \times 10^{-6}$	3×10^{-7}
Mesures techniques de protection : EPI moyen (combinaison par-dessus un vêtement à manches longues et un pantalon long, avec des gants résistant aux produits chimiques – sauf pendant l'application), mélange et chargement à couvert, cabine ouverte. Les préposés à l'application doivent porter un respirateur. Restrictions quant à la superficie traitée par jour (125 kg m.a./j, approx. 70 ha à 1,8 kg m.a./j).							
Betteraves à sucre, pommes de terre	GHD; rampe de pulvérisation; betteraves à sucre	1,8 kg m.a./ha	Agriculteur	70 ha	$3,35 \times 10^{-1}$	$9,79 \times 10^{-7}$	6×10^{-8}
	GHD; rampe de	1,8 kg	Agriculteur	70 ha	$3,35 \times 10^{-1}$	$4,89 \times 10^{-6}$	3×10^{-7}

	pulvérisation; pommes de terre	m.a./ha					
	GHD; rampe de pulvérisation	1,8 kg m.a./ha	Spécialiste de la lutte antiparasitaire	70 ha	$3,35 \times 10^{-1}$	$1,47 \times 10^{-5}$	9×10^{-7}
Mesures techniques de protection : EPI moyen (combinaison par-dessus un vêtement à manches longues et un pantalon long, avec des gants résistant aux produits chimiques), mélange et chargement à couvert. Les préposés à l'application doivent porter une chemise à manches longues, un pantalon long et des gants résistant aux produits chimiques. Restrictions quant à la superficie traitée par jour (195 kg m.a./j, approx. 110 ha à 1,8 kg m.a./j).							
Pommes de terre	GHD/Voie aérienne	1,8 kg m.a./ha	Préposé au mélange et au chargement	110 ha	$1,87 \times 10^{-1}$	$8,19 \times 10^{-6}$	5×10^{-7}
	GHD/Voie aérienne	1,8 kg m.a./ha	Préposé à l'application	110 ha	$1,71 \times 10^{-1}$	$7,49 \times 10^{-6}$	5×10^{-7}

Les cellules en gris indiquent que le risque de cancer est supérieur à 1×10^{-5} . GHD = granulés hydrodispersibles.

^{aA} Représente l'exposition quotidienne totale à l'ETU en $\mu\text{g}/\text{kg p.c./j}$, comme on la présente au tableau 2 de l'annexe II.

^b Valeur calculée selon l'équation suivante : $\frac{\text{Dose absorbée quotidiennement (mg/kg p.c./j)} \times \text{fréquence des traitements (j/an)} \times \text{durée du travail (40 ans)}}{365 \text{ j/an} \times \text{espérance de vie (75 ans)}}$

Pour les agriculteurs, on a supposé que la fréquence des traitements était égale au nombre maximal d'applications et se situait entre 2 et 10 j/an. On a supposé que les spécialistes de la lutte antiparasitaire étaient exposés 30 j/an.

^c Valeur calculée selon l'équation suivante : dose quotidienne moyenne à vie $(\text{mg}/\text{kg p.c./j}) \times q_1^* (0,0601 \text{ mg}/\text{kg p.c./j})^{-1}$.

Tableau 4 Délais de sécurité pour les activités menées après l'application de produits à usage commercial contenant du métirame

Culture	Dose (kg m.a./ha)	Activité	CT (cm ² /h)	Limite cible de résidus (µg/cm ²) ^a	Marge d'exposition (j 0) ^b	Délai de sécurité (j) ^c
Pommes	4,8	Éclaircissage	3 000	0,2792	18	> 170
		Récolte manuelle	1 500	0,5583	36	146
		Irrigation manuelle	1 100	0,7614	50	132
		Élagage; dépistage d'organismes nuisibles	500	1,6750	109	98
		Désherbage manuel	100	8,3750	545	27
Asperges	2,6	Dépistage d'organismes nuisibles; irrigation	500	1,6750	201	71
		Désherbage manuel	100	8,3750	1 007	12 h
Céleri	2,6	Récolte manuelle	2 500	0,3350	40	142
		Irrigation; dépistage d'organismes nuisibles	1 500	0,5583	67	119
		Désherbage manuel	500	1,6750	201	71
Tomates	2,6	Récolte manuelle	1 000	0,8375	101	101
		Irrigation; dépistage d'organismes nuisibles	700	1,1964	144	86
		Désherbage manuel	500	1,6750	201	71
Carottes	1,8	Récolte manuelle	2 500	0,3350	58	125
		Irrigation; dépistage d'organismes nuisibles	300	2,7917	485	32
Betteraves à sucre	1,8	Irrigation; dépistage d'organismes nuisibles	1 500	0,5583	167	79
		Éclaircissage; désherbage manuel	100	8,3750	2 511	12 h
Pommes de terre	1,8	Irrigation; dépistage d'organismes nuisibles	1 500	0,5583	49	133
		Éclaircissage; désherbage manuel	300	2,7919	245	62
Raisin	1,6	Écimage-rognage; incision annulaire	19 300	0,0434	11	> 175
		Récolte manuelle	8 500	0,0985	24	165
		Irrigation manuelle	1 100	0,7614	184	75
		Dépistage d'organismes nuisibles; désherbage manuel	700	1,1964	290	55

Les cellules en gris indiquent que la ME est inférieure à la ME cible. CT = coefficient de transfert.

^a Valeur calculée selon l'équation suivante :

$$\text{Limite cible de résidus (}\mu\text{g/cm}^2\text{)} = \text{DSENO (6,7 mg/kg p.c./j)} \times \text{p.c. (70 kg)} \times \text{facteur de conversion (1 000 }\mu\text{g/mg)}$$

$$\text{CT (}\mu\text{g/cm}^2\text{)} \times \text{durée (8 h/j)} \times \text{ME cible (1 000)} \times \text{absorption cutanée (7 \%)}$$

La limite cible de résidus désigne la concentration de résidus qui permet d'atteindre la ME cible.

^b Valeur calculée d'après la DSENO par voie orale à court à moyen terme de 6,7 mg/kg p.c./j tirée de l'étude de la neurotoxicité sur 90 j, ME cible de 1 000.

^c Le délai de sécurité indique le nombre de jours devant s'écouler après l'application de métirame pour que les résidus de métirame soient inférieurs à la limite cible de résidus ou atteignent la concentration nécessaire pour respecter la ME cible.

Tableau 5 Marges d'exposition à l'éthylènthiourée pour les activités menées après l'application de produits à usage commercial contenant du métirame

Culture	Dose (kg m.a./ha)	Activité	CT (cm ² /h)	Délai de sécurité métirame ^a	ME ETU ^b		Délai de sécurité ETU ^e
					Délai de sécurité métirame ^c	Jour 0 ^d	
Pommes	4,8	Éclaircissage	3 000	> 170	1 909	77	135
		Récolte manuelle	1 500	146	2 492	154	98
		Irrigation manuelle	1 100	132	2 617	210	81
		Élagage; dépistage d'organismes nuisibles	500	98	3 038	461	40
		Désherbage manuel	100	27	3 902	2 306	12 h
Asperges	2,6	Dépistage d'organismes nuisibles; irrigation	500	71	3 359	851	9
		Désherbage manuel	100	12 h	4 256	4 256	12 h
Céleri	2,6	Récolte manuelle	2 500	142	2 562	170	92
		Irrigation; dépistage d'organismes nuisibles	1 500	119	2 777	284	66
		Désherbage manuel	500	71	3 359	851	9
Tomates	2,6	Récolte manuelle	1 000	101	2 968	426	44
		Irrigation; dépistage d'organismes nuisibles	700	86	3 192	608	26
		Désherbage manuel	500	71	3 359	851	9
Carottes	1,8	Récolte manuelle	2 500	125	2 694	246	73
		Irrigation; dépistage d'organismes nuisibles	300	32	3 821	2 049	12 h
Betteraves à sucre	1,8	Irrigation; dépistage d'organismes nuisibles	1 500	79	3 327	721	17
		Éclaircissage; désherbage manuel	100	12 h	10 822	10 822	12 h
Pommes de terre	1,8	Irrigation; dépistage d'organismes nuisibles	1 500	133	2 544	202	84
		Éclaircissage; désherbage manuel	300	62	3 335	1 008	12 h
Raisin	1,6	Écimage-rognage; incision annulaire	19 300	> 175	1 249	45	163
		Récolte manuelle	8 500	165	2 358	102	120
		Irrigation manuelle	1 100	75	3 357	787	13
		Dépistage d'organismes nuisibles; désherbage manuel	700	55	3 597	1 237	12 h

Les cellules en gris indiquent que la ME est inférieure à la ME cible. CT = coefficient de transfert.

^a Le délai de sécurité indique le nombre de jours devant s'écouler avant que les travailleurs puissent retourner sur un site traité; c'est le nombre de jours devant s'écouler avant que les résidus de métirame soient inférieurs à la limite cible de résidus (voir le tableau 4 de l'annexe II).

^b D'après la DSENO à court à moyen terme de 5 mg/kg p.c./j, ME cible de 1 000.

^c Correspond à la ME à l'ETU au moment où le terme du délai de sécurité fixé pour le métirame est atteint.

^d Correspond à la ME à l'ETU au jour 0, le premier jour après le nombre maximal d'applications.

^e Correspond au nombre de jours devant s'écouler avant que la ME calculée pour l'ETU soit supérieure à la ME cible de 1 000.

Tableau 6 Risque de cancer lié à l'éthylèthiourée pour les travailleurs après l'application

Culture	Activité	Délai de sécurité ^a		Dose quotidienne moyenne d'ETU à vie (mg/kg p.c./j) ^b		Risque de cancer ^c	
		Métirame	ETU	Métirame	ETU	Métirame	ETU
Pommes	Éclaircissage	> 170	135	$8,66 \times 10^{-5}$	$1,66 \times 10^{-4}$	5×10^{-6}	1×10^{-5}
	Récolte manuelle	146	98	$6,72 \times 10^{-5}$	$1,65 \times 10^{-4}$	4×10^{-6}	1×10^{-5}
	Irrigation manuelle	132	81	$6,42 \times 10^{-5}$	$1,67 \times 10^{-4}$	4×10^{-6}	1×10^{-5}
	Élagag; dépistage d'organismes nuisibles	98	40	$5,51 \times 10^{-5}$	$1,66 \times 10^{-4}$	3×10^{-6}	1×10^{-5}
	Désherbage manuel	27	12 h	$4,27 \times 10^{-5}$	$7,20 \times 10^{-5}$	3×10^{-6}	4×10^{-6}
Asperges	Irrigation; dépistage d'organismes nuisibles	71	9	$4,98 \times 10^{-5}$	$1,64 \times 10^{-4}$	3×10^{-6}	1×10^{-5}
	Désherbage manuel	12 h	12 h	$1,17 \times 10^{-4}$	$1,17 \times 10^{-4}$	7×10^{-6}	7×10^{-6}
Céleri	Récolte manuelle	142	92	$6,73 \times 10^{-5}$	$1,67 \times 10^{-4}$	4×10^{-6}	1×10^{-5}
	Irrigation; dépistage d'organismes nuisibles	119	66	$6,04 \times 10^{-5}$	$1,64 \times 10^{-4}$	4×10^{-6}	1×10^{-5}
	Désherbage manuel	71	9	$4,98 \times 10^{-5}$	$1,64 \times 10^{-4}$	3×10^{-6}	1×10^{-5}
Tomates	Récolte manuelle	101	44	$5,65 \times 10^{-5}$	$1,67 \times 10^{-4}$	3×10^{-6}	1×10^{-5}
	Irrigation; dépistage d'organismes nuisibles	86	26	$5,24 \times 10^{-5}$	$1,65 \times 10^{-4}$	3×10^{-6}	1×10^{-5}
	Désherbage manuel	71	9	$4,98 \times 10^{-5}$	$1,64 \times 10^{-4}$	3×10^{-6}	1×10^{-5}
Carottes	Récolte manuelle	125	73	$6,23 \times 10^{-5}$	$1,66 \times 10^{-4}$	4×10^{-6}	1×10^{-5}
	Irrigation; dépistage d'organismes nuisibles	32	12 h	$4,36 \times 10^{-5}$	$8,10 \times 10^{-5}$	3×10^{-6}	5×10^{-6}
Betteraves à sucre	Irrigation/dépistage d'organismes nuisibles	79	17	$5,03 \times 10^{-5}$	$1,65 \times 10^{-4}$	3×10^{-6}	1×10^{-5}
	Éclaircissage/désherbage manuel	12 h	12 h	$1,53 \times 10^{-5}$	$1,53 \times 10^{-5}$	9×10^{-7}	9×10^{-7}
Pommes de terre	Irrigation; dépistage d'organismes nuisibles	133	84	$6,61 \times 10^{-5}$	$1,65 \times 10^{-4}$	4×10^{-6}	1×10^{-5}
	Éclaircissage; désherbage manuel	62	12 h	$5,01 \times 10^{-5}$	$1,65 \times 10^{-4}$	3×10^{-6}	1×10^{-5}
Raisin	Écimage-rognage; incision annulaire	> 175	163	$1,35 \times 10^{-4}$	$1,68 \times 10^{-4}$	8×10^{-6}	1×10^{-5}
	Récolte manuelle	165	120	$7,14 \times 10^{-5}$	$1,65 \times 10^{-4}$	4×10^{-6}	1×10^{-5}
	Irrigation manuelle	75	13	$4,98 \times 10^{-5}$	$1,64 \times 10^{-4}$	3×10^{-6}	1×10^{-5}
	Dépistage d'organismes nuisibles; désherbage manuel	55	12 h	$4,64 \times 10^{-5}$	$1,34 \times 10^{-4}$	3×10^{-6}	8×10^{-6}

^a Le délai de sécurité indique le nombre de jours devant s'écouler avant que les travailleurs puissent retourner sur un site traité; c'est le nombre de jours devant s'écouler avant que les résidus de métirame soient inférieurs à la limite cible de résidus (voir le tableau 5 de l'annexe II), ou avant que la ME calculée pour l'ETU atteigne la ME cible (voir le tableau 5 de l'annexe II).

^b Dose quotidienne moyenne à vie (mg/kg p.c./j) calculée d'après le délai de sécurité fixé pour le métirame ou l'ETU, selon l'équation suivante :
Dose d'ETU absorbée quotidiennement (mg/kg p.c./j) \times fréquence des traitements (30 j/an) \times durée du travail (40 ans/vie)
 $365 \text{ j/an} \times$ espérance de vie (75 ans)

^c Risque de cancer, calculé selon l'équation suivante :

Risque de cancer = dose quotidienne moyenne à vie (mg/kg p.c./j) \times q_1^* ($0,0601 \text{ mg/kg p.c./j}^{-1}$)

Annexe VI Estimation du risque d'exposition au métirame par le régime alimentaire

Tableau 1 Estimation du risque d'exposition aiguë et chronique au métirame par le régime alimentaire

Populations	Risque aigu		Risque chronique	
	Exposition (mg/kg p.c./j)	% DARf	Exposition (mg/kg p.c./j)	% DJA
Population générale	Sans objet	Sans objet	0,000447	18
Tous les nourrissons (< 1 an)	Sans objet	Sans objet	0,001320	53
Enfants de 1 à 2 ans	Sans objet	Sans objet	0,003188	128
Enfants de 3 à 5 ans	Sans objet	Sans objet	0,001731	69
Enfants de 6 à 12 ans	Sans objet	Sans objet	0,000648	26
Jeunes de 13 à 19 ans	Sans objet	Sans objet	0,000268	11
Adultes de 20 à 49 ans	Sans objet	Sans objet	0,000205	8
Adultes de 50 ans et plus	Sans objet	Sans objet	0,000236	10
Femmes de 13 à 49 ans	0,070503	88	0,000221	9

DJA = dose journalière admissible = 0,0025 mg/kg p.c./j,

DARf = dose aiguë de référence = 0,08 mg/kg p.c./j pour les femmes de 13 à 49 ans.

Remarque : Les estimations des risques liés au métirame sont calculées pour le métirame dans les aliments seulement, puisqu'on ne s'attend pas à ce que du métirame soit présent dans l'eau potable.

Tableau 2 Estimation du risque d'exposition aiguë et chronique à l'éthylènthiourée par le régime alimentaire

Populations	Évaluation de l'exposition aiguë						Évaluation de l'exposition chronique					
	Exposition par les aliments		Exposition par l'eau et les aliments		Exposition par l'eau		Exposition par les aliments		Exposition par l'eau et les aliments		Exposition par l'eau	
	Exposition (mg/kg p.c./j)	% DARf	Exposition (mg/kg p.c./j)	% DARf	Exposition (mg/kg p.c./j)	% DARf	Exposition (mg/kg p.c./j)	% DJA	Exposition (mg/kg p.c./j)	% DJA	Exposition (mg/kg p.c./j)	% DJA
Population générale	Sans objet	Sans objet	Sans objet	Sans objet	Sans objet	Sans objet	0,000142	24	0,000203	34	0,000061	10
Tous les nourrissons (< 1 an)	Sans objet	Sans objet	Sans objet	Sans objet	Sans objet	Sans objet	0,000370	62	0,000571	95	0,000200	33
Enfants de 1 à 2 ans	Sans objet	Sans objet	Sans objet	Sans objet	Sans objet	Sans objet	0,000549	92	0,000640	107	0,000091	15
Enfants de 3 à 5 ans	Sans objet	Sans objet	Sans objet	Sans objet	Sans objet	Sans objet	0,000345	58	0,000430	72	0,000085	14
Enfants de 6 à 12 ans	Sans objet	Sans objet	Sans objet	Sans objet	Sans objet	Sans objet	0,000156	26	0,000214	36	0,000059	10

Populations	Évaluation de l'exposition aiguë						Évaluation de l'exposition chronique					
	Exposition par les aliments		Exposition par l'eau et les aliments		Exposition par l'eau		Exposition par les aliments		Exposition par l'eau et les aliments		Exposition par l'eau	
	Exposition (mg/kg p.c./j)	% DARf	Exposition (mg/kg p.c./j)	% DARf	Exposition (mg/kg p.c./j)	% DARf	Exposition (mg/kg p.c./j)	% DJA	Exposition (mg/kg p.c./j)	% DJA	Exposition (mg/kg p.c./j)	% DJA
Jeunes de 13 à 19 ans	Sans objet	Sans objet	Sans objet	Sans objet	Sans objet	Sans objet	0,000080	13	0,000124	21	0,000044	7
Adultes de 20 à 49 ans	Sans objet	Sans objet	Sans objet	Sans objet	Sans objet	Sans objet	0,000109	18	0,000166	28	0,000057	10
Adultes de 50 ans et plus	Sans objet	Sans objet	Sans objet	Sans objet	Sans objet	Sans objet	0,000119	20	0,000179	30	0,000060	10
Femmes de 13 à 49 ans	0,002341	47	0,002820	56	0,000779	16	0,000112	19	0,000169	28	0,000057	10

DARf = dose aiguë de référence = 0,005 mg/kg p.c./j.

DJA = dose journalière admissible = 0,0006 mg/kg p.c./j.

Tableau 3 Estimation du risque de cancer lié à l'exposition à l'éthylènthiourée par le régime alimentaire

Population	Exposition par les aliments		Exposition par l'eau et les aliments		Exposition par l'eau	
	Exposition (mg/kg p.c./j)	Risque à vie	Exposition (mg/kg p.c./j)	Risque à vie	Exposition (mg/kg p.c./j)	Risque à vie
Population générale	0,000142	9×10^{-6}	0,000203	12×10^{-6}	0,000061	4×10^{-6}

Risque de cancer = exposition (mg/kg p.c./j) \times q1* (0,0601 mg/kg p.c./j)⁻¹.

Annexe VII Sommaire de la chimie des résidus dans les aliments

1.1 Métabolisation

L'ARLA a conclu que la nature des résidus de métirame et d'EBDC dans les plantes et le bétail est adéquatement caractérisée. Dans toutes les études, les EBDC se sont montrés sensibles à la décomposition, même dans des conditions normales d'entreposage, lorsqu'ils sont exposés à de l'oxygène et à de l'humidité. La dégradation des EBDC dans l'eau, les sols, les plantes et les animaux se fait suivant des mécanismes communs. La dissociation du complexe métallique et des réactions d'oxydation mène à la formation de disulfure de carbone, de disulfure d'éthyléthiourame (ETD), de monosulfure d'éthyléthiourame (ETM) et d'isothiocyanate comme principaux produits. Dans les publications, la structure de l'ETM est ambiguë, et on a ensuite confirmé qu'il s'agissait de 5,6-dihydro-3*H*-imidazo[2,1-*c*]-1,2,4-dithiazole-3-thione (DIDT). La dégradation subséquente donne de l'ETU, de l'EU et deux imidazolines comme produits finaux.

La formation et la dégradation de l'ETU ont été étudiées de manière approfondie parce que les études toxicologiques ont confirmé le potentiel cancérigène et tératogène de ce produit. L'ETU est un produit de décomposition de diverses préparations à base d'EBDC, et elle est aussi produite par dégradation hydrolytique. Elle peut être générée directement à partir du composé d'origine ou à partir de la DIDT, en formant un acide thiocarbamique comme intermédiaire.

1.1.1 Métabolisation dans les plantes

La nature des résidus de métirame dans les cultures sur lesquelles son utilisation est homologuée est adéquatement caractérisée grâce aux études soumises sur la métabolisation du métirame dans les pommes et les pommes de terre. Ces études indiquent que la majorité des résidus radioactifs totaux se trouvent dans des produits naturels. Les résidus préoccupants sont le composé d'origine, soit le métirame, et l'ETU.

Pommes de terre

Trois études sur la métabolisation dans les pommes de terre ont été soumises; elles faisaient appel à du métirame radiomarqué (¹⁴C-métirame). Les résultats de ces études concordent entre eux et montrent que le métirame subit une transformation importante pour générer des produits naturels comme la créatinine, l'allantoïne, la créatine, la glycine et l'hydantoïne, ou qu'il est incorporé dans des produits naturels comme l'amidon, les acides aminés, la cellulose et l'hémicellulose. Dans l'une des études portant sur une dose supérieure à la dose d'application selon les bonnes pratiques agricoles, on a détecté de très faibles quantités d'ETU, d'EU, de DIDT/ETT et de *N*-acétyl-EDA, et on a conclu qu'ils constituaient des métabolites très secondaires. On considère qu'il s'agit d'intermédiaires dynamiques qui mènent à la formation d'autres métabolites. On a décelé de faibles concentrations d'ETU dans la chair ou dans la pelure des pommes de terre..

Pommes

Deux études sur la métabolisation dans les pommes ont été soumises; elles faisaient appel à du métirame radiomarqué (¹⁴C-métirame). Les résultats de ces études concordent entre eux et montrent que le métirame subit une faible transformation pour générer des produits comme la

créatinine, l'allantoïne, la créatine, la glycine, l'hydantoïne, l'ETU, l'EU, l'EDA, l'EDTC, l'EBIS, la DIDT/ETT, la *N*-formylglycine et la *N*-acétyl-EDA; ces résidus sont présents en concentrations traces ou non détectables. Le principal composé détecté était le métirame. La plus forte concentration d'ETU radiomarquée détectée dans les fruits était de 0,054 mg/kg, en équivalents de métirame, et de 0,21 mg/kg dans la pelure, et on a conclu qu'ils constituaient des métabolites très secondaires. On considère qu'il s'agit d'intermédiaires dynamiques qui mènent à la formation d'autres métabolites. On a décelé de faibles concentrations d'ETU dans la chair ou dans la pelure des pommes..

1.1.2 Métabolisation chez les animaux

La nature des résidus de métirame dans le bétail est adéquatement caractérisée grâce aux études soumises sur la métabolisation du métirame chez la chèvre et la volaille.

La métabolisation du métirame chez les animaux génère un grand nombre de métabolites disséminés dans tous les tissus. Les principaux métabolites étaient l'EU et la base de Jaffé. L'ETU n'était pas le principal métabolite détecté dans les échantillons analysés, mais plutôt un intermédiaire dynamique menant à la formation d'autres métabolites. Le composé d'origine était métabolisé en EDA et en hydantoïne, puis converti en glycine, laquelle était incorporée aux pools métaboliques, puis dans des produits naturels comme les lipides et les protéines. D'après les données soumises, les résidus préoccupants sont le composé d'origine, soit le métirame, et l'ETU.

Ruminants

Deux études de métabolisation ont été menées sur 2 chèvres chacune : pendant 5 jours consécutifs, on a administré par voie orale des capsules contenant du métirame radiomarqué (0,08 g de [¹⁴C-éthylènediamine]métirame ou 1,6 g de [¹⁴C-thiocarbamoyl]métirame, soit 50 ou 1 000 ppm de métirame) à des chèvres en lactation en intégrant ces capsules à leur nourriture. On a recueilli du lait pendant toute la durée de l'étude, et les animaux ont été sacrifiés 5 à 8 heures après l'administration de la dernière dose afin de prélever leurs tissus et leurs organes.

La concentration maximale dans le lait a été atteinte le quatrième jour. Les concentrations les plus fortes de métabolites ont été détectées dans la thyroïde, le foie et les reins. L'ETU et l'EU étaient présentes en concentrations élevées dans les échantillons de lait et de tissus, mais elles ne constituaient pas les principaux métabolites. Un métabolite principal non caractérisé a été détecté dans les extraits de lait, de reins, de foie et de muscles; il représentait 40 et 66 % des deux composés marqués au ¹⁴C dans le lait au jour 4, soit une concentration de 14 et de 15 mg/kg. Les concentrations estimées dans les reins étaient de 48 et de 39 mg/kg; dans le foie, elles étaient de 25 et de 22 mg/kg, et dans les muscles, de 7 et de 4 mg/kg.

La majeure partie du ^{14}C (la plus forte concentration, soit 75 % de la dose, ayant été enregistrée le jour 4) a été excrétée dans les matières fécales. L'excrétion par l'urine était importante aussi; d'après la concentration de ^{14}C dans l'échantillon prélevé le soir du cinquième jour, on a estimé que 54 % de la dose avait été excrétée dans l'urine. La concentration totale de ^{14}C dans le foie, les reins, les muscles et les graisses représentait respectivement 1,5, 0,17, 0,03 et 0,02 % de la dose administrée. Les concentrations de ^{14}C dans le lait ont rapidement atteint un plateau, soit en 1 à 2 jours, et la concentration totale de ^{14}C excrétée dans le lait (calculée d'après la concentration dans le lait prélevé le soir du quatrième jour) représentait environ 0,77 % de la dose administrée.

Divers métabolites ont été identifiés dans les tissus et dans le lait. Les résidus radioactifs totaux marqués au ^{14}C , en équivalents de métirame, étaient de 0,61 mg/kg dans le lait, de 6,27 mg/kg dans le foie, de 3,71 mg/kg dans les reins, de 0,38 mg/kg dans les muscles, et de 0,25 mg/kg dans les graisses. La base de Jaffé était un métabolite principal dans le lait (29 %) et dans les reins (40 %), tandis que l'ETU représentait 9,4 % des résidus dans les graisses. Les autres métabolites principaux étaient les suivants : EU, allantoïne, EDA et glycine. L'ETU, la créatine, la créatinine, la *N*-acétyl-EDA, la *N*-formylglycine, l'hydantoïne et la DIDT (EBIS/ETT) constituaient des métabolites mineurs. Dans chaque tissu et dans le lait, un pourcentage considérable du ^{14}C avait été incorporé dans des produits naturels comme le lactose, les acides aminés, les protéines et les lipides.

Volaille

Pendant 7 jours, on a administré à un groupe de 30 poules pondeuses des capsules contenant du métirame radiomarké (^{14}C -éthylènediamine) correspondant à 50 ppm de métirame (90/5131; n° de l'ARLA 1589620). On a recueilli les œufs pendant toute l'étude, et les animaux ont été sacrifiés 8 heures après l'administration de la dernière dose afin de prélever leurs tissus et leurs organes. Les concentrations maximales de métirame et d'ETU dans les tissus et dans les œufs ont été mesurées dans le foie et les reins; elles étaient de 0,17 ppm de métirame et de 0,1 ppm d'ETU. Dans tous les échantillons, le principal métabolite était l'EU. On a invariablement mesuré de l'ETU en concentrations représentant 1,8 à 4,9 % du ^{14}C . Les lipides et les protéines contenaient du ^{14}C en quantités représentant 20,3 à 41,6 % des résidus radioactifs totaux, respectivement, ce qui montre qu'une portion du métirame a été convertie en produits naturels.

Une seconde étude sur l'alimentation et la métabolisation a été menée sur 2 groupes de 10 poules pondeuses traitées par voie orale pendant 5 jours avec du métirame radiomarké (^{14}C - thiocarbamoyl et ^{14}C -éthylènediamine, respectivement, soit 1 025 et 986 ppm de métirame) injecté à l'aide d'une seringue. On a recueilli les œufs pendant toute l'étude, et les animaux ont été sacrifiés 5 heures après l'administration de la dernière dose afin de prélever leurs tissus et leurs organes. Selon les résultats, 80 à 85 % des résidus radioactifs totaux étaient présents dans les matières excrétées. On a trouvé des quantités détectables de résidus radioactifs totaux dans le foie, les muscles et les œufs.

D'après le profil d'emploi homologué du métirame sur les cultures, on ne s'attend pas à ce que la consommation d'aliments pour animaux dérivés de cultures traitées avec du métirame génère des résidus dans les denrées provenant de la volaille puisque ces cultures ne sont pas utilisées pour nourrir la volaille.

1.1.3 Définition des résidus

L'examen des études acceptables sur la métabolisation dans les plantes et chez les animaux a permis de bien caractériser la nature des résidus de métirame dans les plantes et chez les animaux d'un point de vue qualitatif. Comme le risque de cancer associé à tous les EBDC est attribuable à l'ETU, l'ARLA a conclu que tant le métirame que l'ETU, un de ses métabolites, doivent être inclus dans l'évaluation des risques. Comme on sait que les méthodes d'analyse convertissent la plupart des métabolites des EBDC en CS₂ et que la quantité d'ETU dans les denrées brutes et transformées ne peut pas être considérée comme un indicateur fiable de la quantité de métirame, l'ARLA a conclu que, aux fins de l'application de la loi, les LMR devaient être exprimées en équivalents de CS₂.

À l'heure actuelle, les résidus associés à tous les EBDC dans toutes les denrées sont définis en termes de manganèse et d'éthylènebis(dithiocarbamate) de zinc (polymérique), aussi appelé zinèbe. Le fait d'exprimer ainsi les résidus d'EBDC en se fondant sur un produit chimique substitut n'est plus conforme aux pratiques internationales. Les États-Unis, la Commission du Codex Alimentarius et l'Union européenne fixent leurs LMR en fonction des dithiocarbamates totaux exprimés en équivalents de CS₂, et expriment ces limites en mg CS₂/kg.

1.2 Méthodes d'analyse

1.2.1 Méthodes d'analyse des résidus dans les plantes

La méthode 135 (méthode de Keppel) a été proposée pour le dosage du métirame et d'autres dithiocarbamates dans les échantillons de plantes (laitue, concombres, tomates, pommes, raisin, gadelles et cassis, céréales, cerises, prunes, houblon, choux de Bruxelles, haricots et céleri). La méthode consiste à transformer le métirame en CS₂ en le chauffant et en le distillant à partir d'une solution d'acide chlorhydrique, puis à l'absorber dans une solution de KOH et de méthanol pour former un xanthogénate que l'on analyse ensuite par spectroscopie UV. S'il y a des interférences, le xanthogénate est transformé en *N,N*-di-*n*-propyl-dithiocarbamate de méthyle puis analysé par chromatographie en phase gazeuse (CPG) avec détecteur d'azote à ionisation de flamme (N-DIF) ou par CPG avec détecteur d'azote à photométrie de flamme (N-DPF). Selon la matière végétale analysée, la limite de détection indiquée est de 0,02 à 0,2 ppm de CS₂. Les taux de récupération indiqués se situent entre 70 et 100 %, et l'analyse par spectroscopie UV et par CPG donnent des résultats similaires.

Une méthode similaire, la méthode DFG S15[1], permet de doser les résidus de métirame dans les tomates, les citrons, le blé (grain) et le tournesol (graines) sous forme de CS₂. Il s'agit d'une méthode de CPG avec N-DPF dont la limite de détection est de 0,02 ppm de métirame sous forme de CS₂. Les taux de récupération pour 0,02 ppm de métirame sous forme de CS₂ sont de 97, 93, 101 et 79 %, respectivement, dans les tomates, les citrons, le blé (grain) et le tournesol (graines).

La méthode MS133.02 dose les EBDC sous forme de CS₂ dans les échantillons de plantes par CPG avec spectrométrie de masse (SM); la limite de quantification (LQ) est de 0,02 à 0,04 ppm pour la plupart des végétaux. La méthode dose par CPG-SM le CS₂ généré par traitement des échantillons végétaux avec une solution de SnCl₂, de HCl et d'EDTA.

L'ARLA possède un dossier décrivant les méthodes ETU-89AM-001, ETU-89AM-002 et ETU-89AM-003, utilisées pour déterminer la concentration d'EBDC dans les cultures et les denrées transformées, dans la viande et dans le lait, respectivement. Les limites de détection ont été fixées à 0,02 ppm pour les cultures et les denrées transformées, et à 2 ppb pour la viande et le lait.

L'EPA a également examiné la méthode ETU-89AM-001. Les LQ validées à partir des essais sur le terrain étaient de 0,05 ppm pour les bananes, les canneberges, le raisin, les poires et les betteraves à sucre (racines et feuilles), de 0,02 ppm pour les graines de coton et de 0,4 ppm dans les oignons secs.

1.2.2 Méthodes d'analyse des résidus dans les aliments d'origine animale

La méthode 135 a été modifiée (méthode 135/1) pour étendre l'analyse par spectroscopie UV aux échantillons d'origine animale (œufs, urine de vache) et à la mélasse. La LQ pour les œufs est de 0,12 ppm, et elle est de 1 ppm pour l'urine et la mélasse. Le taux de récupération moyen est de 90,7, 97,7 et 88,4 % pour les œufs, l'urine de vache et la mélasse, respectivement.

Une version modifiée de la méthode 135/2 a été proposée pour l'analyse par CPG avec DPF des œufs, des muscles, de la peau et des graisses et du foie de volaille ainsi que des aliments pour volaille, et du lait, des muscles, des graisses, du foie, des reins et de l'urine de vache ainsi que de la mélasse pour vaches. On utilise les mêmes procédures que dans la méthode d'origine : les échantillons sont distillés avec une solution de SnCl_2 et d'acide chlorhydrique pour donner du CS_2 dans un flux d'azote. Le flux est purifié pour le débarrasser du H_2S et des autres impuretés volatiles par absorption successive dans une solution d'acétate de plomb, une solution concentrée d'acide sulfurique et une solution d'hydroxyde de sodium. Le CS_2 libéré est absorbé par deux trappes et analysé par CPG avec DPF. Le taux de récupération moyen est de 70 et de 78 % pour les produits associés à la volaille et les produits associés aux vaches, respectivement.

1.2.3 Méthode d'analyse aux fins de l'application de la loi

La méthode colorimétrique de Keppel (désignée sous le nom de méthode III dans le volume II du *Pesticide Analytical Manual*; JAOAC, 54:528-532), identique à la méthode 135 proposée et ultérieurement modifiée par le titulaire, peut être employée aux fins de l'application de la loi. La méthode de Keppel, qui n'est pas propre aux résidus de métirame, mais bien à la fonction commune aux EBDC puisqu'elle analyse les EBDC comme groupe par dégradation en disulfure de carbone, est proposée comme méthode officielle d'analyse des dithiocarbamates, dont le métirame.

1.2.4 Validation interlaboratoires de la méthode

Une étude de validation par un laboratoire indépendant (VLI) de la méthode d'analyse DFG S15 [1] a été présentée pour le dosage du métirame dans les tomates, les citrons, le blé (grain) et le tournesol (graines) par spectrophotométrie UV. La limite de détection a été établie à 0,02 ppm de métirame sous forme de CS_2 . Les taux de récupération moyens étaient respectivement de 97, 93, 101 et 79 % dans les tomates, les citrons, le blé (grain) et le tournesol (graines).

L'étude valide la méthode 135/2 modifiée qui permet de doser les résidus de métirame dans les matrices d'origine animale sous forme de CS₂. Il s'agit d'une méthode de CPG avec DPF dont la limite de détection est de 0,02 mg/kg. Les taux de récupération pour des échantillons de foie et de muscles enrichis à 0,02 mg/kg étaient de 100 et de 112 %, respectivement, et ils étaient de 84 et de 80 %, respectivement, pour des échantillons de foie et de muscles enrichis à 0,2 mg/kg.

Une procédure de dosage par chromatographie gaz-liquide des traces d'ETU dans les légumes frais, les fruits, le lait et les aliments cuits a été étudiée et validée de manière collaborative avec succès (Onley, 1977b). La méthode est conçue pour permettre la dose de l'ETU sans interférence avec les fongicides du groupe des EBDC par conversion de l'ETU en un dérivé S-butylé. Les résultats indiquent des taux de récupération moyens se situant entre 85 et 97 % pour les cultures et le lait enrichis à 0,06, 0,12 et 0,30 ppm.

Le tableau 2 présente une synthèse des méthodes d'analyse soumises, en précisant si elles sont acceptables et si elles ont été validées.

Tableau 2 Sommaire des méthodes d'analyse

Méthode	Analyte	Plantes				Animaux			
		Matrice	Métab.	Accept.	VLI	Matrice	Métab.	Accept.	VLI
RAR 570	EDA	Pommes de terre	EBDC	O	N	Lait	EBDC	O	N
-	ETU	NS	ETU	O	O	NS	ETU	O	O
RUA 1/91-I	ETU	NS	ETU	N	N	NS	ETU	N	N
RUA 1/91-I	CS ₂	NS	EBDC	N	N	NS	EBDC	N	N
Onley	ETU	Légumes frais, fruits, aliments cuits	ETU	O	O	Lait, aliments cuits	ETU	O	O
135	CS ₂	Laitue, concombres, tomates, pommes, raisin, gadelles et cassis, céréales, cerises, prunes, houblon, choux de Bruxelles, haricots, céleri	EBDC	O	O				
135/1	CS ₂	Mélasse	EBDC	O	N	Œufs, urine de vache	EBDC	O	N
135/2	CS ₂	Aliments pour animaux, mélasse	EBDC	O	O	Volaille, œufs, produits laitiers, lait	EBDC	O	O
DFG S15	CS ₂	Tomates, citrons, blé (grain), tournesol (graines)	EBDC	O	O				
MS133.02	CS ₂	La plupart des plantes	EBDC	N	N				
ETU 89AM 001	CS ₂	Cultures et denrées transformées	EBDC	O	O				
ETU 89AM 002	CS ₂					Viande	EBDC	O	O

Méthode	Analyte	Plantes				Animaux			
		Matrice	Métab.	Accept.	VLI	Matrice	Métab.	Accept.	VLI
ETU 89AM 003	CS ₂					Lait	EBDC	O	O

Remarque : NS : non spécifié; Accept. : acceptable; O : oui; N : non; VLI : validation par un laboratoire indépendant.

1.2.5 Méthode d'analyse des résidus multiples

L'EPA affirme qu'aucun des protocoles pour résidus multiples de la Food and Drug Administration ne permet de récupérer le métirame et l'ETU. Les protocoles pour résidus multiples A-E et 232.3 de la Food and Drug Administration n'ont pas permis de récupérer le métirame non plus. La base de données Pestdata de la Food and Drug Administration (10/99) indique un faible taux de récupération (inférieur à 50 %) de l'ETU par la méthode 302 (méthode de Luke; protocole D), mais pas par les méthodes 303 (méthode de Mills, Onley et Gaiter; protocole E) et 304 (méthode de Mills pour les aliments gras).

Des résultats similaires ont été obtenus dans le cadre des études BASF 88/5539 et BASF 88/5540 : les protocoles pour résidus multiples soumis aux essais n'ont pas permis de détecter le métirame, et l'ETU a été détectée, mais le taux de récupération était faible.

1.3 Résidus dans les aliments

1.3.1 Stabilité à l'entreposage

1.3.1.1 Stabilité à l'entreposage au congélateur des résidus dans les denrées d'origine végétale

Des études ont été soumises sur la stabilité à l'entreposage du métirame et de l'ETU dans certains produits alimentaires bruts (pommes, betteraves à sucre, pommes de terre et tomates) et dans les produits transformés issus des pommes et des pommes de terre. Il a été établi que le métirame est stable pendant une période allant jusqu'à trois mois, et ce, dans tous les produits alimentaires bruts enrichis soumis aux essais. Les résidus de métirame vieilli étaient eux aussi stables pendant trois mois dans les pommes congelées entières.

L'ETU s'est montrée stable dans les tomates enrichies, mais pas dans les pommes, les pommes de terre et les betteraves à sucre coupées; on n'a pas récupéré d'ETU dans ces derniers produits. L'analyse des résidus d'ETU vieillie sur les pommes congelées entières a montré qu'ils étaient stables dans le temps. Il a été conclu que l'instabilité de l'ETU dépend de la forme sous laquelle le produit se trouve. On estime que l'instabilité dans les produits alimentaires bruts coupés est attribuable à la nature catalytique des surfaces coupées, et elle semble être fonction du degré de rupture des cellules et de libération d'enzymes, de substances chimiques naturelles et d'autres matières cellulaires capables de faciliter la dégradation des EBDC ou de l'ETU; elle n'est pas représentative de la stabilité de l'ETU dans les échantillons de produits alimentaires bruts entiers.

À partir des données dont on disposait, on a conclu que la conversion du métirame en ETU pendant l'entreposage au congélateur était limitée; le taux de conversion maximal était de 7 %, soit 0,05 ppm, dans les pommes de terre.

De manière similaire, le métirame est stable dans les produits transformés issus des pommes de terre, mais l'ETU n'est stable que dans les croustilles. La conversion du métirame en ETU dans les produits transformés issus des pommes de terre n'est pas significative.

Le tableau 3 présente un sommaire des données sur la stabilité à l'entreposage. Le métirame s'est montré stable à l'entreposage pendant une période plus longue que l'ETU; dans la plupart des denrées analysées, cette dernière n'était pas stable pendant plus de deux semaines.

Tableau 3 Sommaire des données sur la stabilité à l'entreposage du métirame et de l'éthylèthiourée

Denrées	Stabilité (mois)	
	Métirame	ETU
Pommes	12	0,5
• Compote	12	3
• Jus	12	12
• Aliments pour bébés	12	12
• Marc humide	3	0,5
• Marc sec	3	3
Tomates	12	12
• Denrées transformées	3	3
Pommes de terre	12	< 0,5
• Pelure sèche ou humide	3	< 0,5
• Croustilles	12	< 0,5
• Granulés	6	< 0,5
Betteraves à sucre (en dés)	12	-
• Racines	3	-
• Cristaux de sucre	3	-
• Chair déshydratée	3	-
• Mélasse	3	6
Raisin	18	-
Arachides écalées	6	1
• Écales	6	0,5
Pacanes	3	1
Bananes	1	1
• Chair	1	1

1.3.1.2 Stabilité à l'entreposage au congélateur des résidus dans les denrées d'origine animale

Les données sur la stabilité à l'entreposage du métirame et de l'ETU dans les denrées d'origine animale (bovins, volaille, œufs et lait) ont montré que les deux composés étaient stables pendant 26 semaines dans les échantillons enrichis avec 2,0 ppm de métirame et avec 0,5 ppm d'ETU entreposés au congélateur. On n'a pas observé de conversion significative du métirame en ETU; la plus forte valeur atteinte à cet égard était de 0,04 ppm dans les œufs après un entreposage de 26 semaines. Comme les denrées d'origine animale sont entreposées pendant une période limitée avant d'être consommées ou sont consommées sans entreposage préalable, on s'attend à ce que la conversion de métirame en ETU dans ces denrées soit négligeable.

1.3.1.3 Stabilité à l'entreposage des solutions de travail requises pour la méthode d'analyse

Aucune étude n'a été soumise par le titulaire sur la stabilité des solutions de travail pendant l'entreposage. Le titulaire doit présenter des études sur la stabilité à l'entreposage de ces solutions avant toute extension du profil d'emploi du métirame.

1.3.2 Résidus dans les cultures

On disposait de données sur les résidus dans les cultures provenant d'études sur le terrain menées par le titulaire, de l'EBDC/ETU National Food Survey (enquête nationale sur les EBDC et l'ETU dans les aliments), qui est une enquête sur le panier d'épicerie financée par l'industrie aux États-Unis (Atochem NA Inc, BASF, E.I. du Pont de Nemours, Rohm and Haas), du document *Reregistration Eligibility Decision* de l'EPA et du Metiram Task Force (groupe de travail sur le métirame).

EBDC/ETU National Food Survey

En 1989, le groupe de travail de l'industrie sur les EBDC et l'ETU a mené une enquête à l'échelle nationale sur les résidus réels d'EBDC et d'ETU pouvant se trouver dans les aliments frais et les aliments transformés offerts sur le marché aux États-Unis. Cette enquête sur le panier d'épicerie a duré un an; pendant cette période, près de 6 000 échantillons ont été recueillis en vue d'analyser leur teneur en ETU et en EBDC. Parmi les denrées analysées figuraient les amandes, le jus de pommes pour bébés, le jus de pommes, la compote de pommes, les raisins frais, les raisins secs, les haricots verts en conserve, les haricots verts congelés, les préparations de haricots verts pour bébés, les haricots verts frais, les haricots communs secs, les haricots communs en conserve, le brocoli frais, le brocoli congelé, le céleri, le maïs frais, le maïs en conserve, le maïs congelé, les concombres, la laitue, l'intérieur de ronde de bœuf, le lait, les oignons, les pommes de terre fraîches, les pommes de terre congelées, les tomates fraîches, le jus de tomates, le ketchup de tomates, la pâte de tomates et la purée de tomates.

Les résultats de cette étude ont fourni des renseignements sur la concentration de résidus d'EBDC et d'ETU dans les aliments. De manière plus précise, pendant les quatre trimestres de l'étude 81 % des 5 888 échantillons d'aliments analysés pour déterminer leur teneur en EBDC ne contenaient pas de résidus détectables, et 82 % des 5 890 échantillons d'aliments analysés pour déterminer leur teneur en ETU ne contenaient pas de résidus mesurables. De plus, les résidus d'EBDC et d'ETU étaient en général inférieurs aux LMR et aux résultats obtenus dans le cadre des essais sur le terrain.

Des études distinctes portant sur les résidus dans les bananes, le jus de raisin, le vin et les pommes ont été menées parallèlement à l'EBDC/ETU National Food Survey. On a obtenu des bananes dont on savait qu'elles avaient été traitées avec des EBDC pendant leur croissance auprès de cultivateurs et d'emballageurs, et on a analysé leur teneur en résidus peu de temps après leur récolte. On a recueilli des produits transformés (vin et jus frais) provenant de raisin cultivé dans des régions des États-Unis où l'on utilise abondamment des EBDC sur les vignes; on voulait ainsi évaluer les teneurs maximales en résidus que les produits issus de raisin étaient susceptibles de contenir.

Comme l'enquête remonte à plus de 20 ans et que le profil d'emploi homologué pour les EBDC a changé depuis ce temps, au Canada comme aux États-Unis, des incertitudes sont associées à l'utilisation de ces données aux fins de l'évaluation des risques. De plus, le profil d'emploi n'est pas exactement le même au Canada et aux États-Unis. Par conséquent, les données tirées de l'étude sur le panier d'épicerie n'ont été utilisées que pour caractériser les résidus dans les denrées importées au Canada en provenance des États-Unis. On trouve au tableau 4 ci-dessous un sommaire des données sur les résidus tirées de l'enquête sur le panier d'épicerie.

Données sur les résidus tirées d'essais sur le terrain ou d'autres sources

L'examen des essais de terrain sur les résidus a révélé plusieurs lacunes dans les données. Les données soumises ne respectent pas les exigences réglementaires dans le cas des asperges, des carottes, du céleri, du raisin, des betteraves à sucre et des tomates. On ne disposait pas d'essais de terrain supervisés sur les résidus de métirame et d'ETU menés dans des régions canadiennes en conformité avec les bonnes pratiques agricoles en vigueur au Canada. Ces données sont exigées pour le maintien de l'homologation de tout pesticide utilisé sur les aliments destinés à la consommation humaine.

On présente ci-dessous un sommaire des données accessibles sur les résidus dans les denrées sur lesquelles l'utilisation du métirame est homologuée (au Canada et aux États-Unis). On y exprime les résidus en termes de moyenne la plus élevée des essais sur le terrain (MPEET) et de médiane des résidus en essais contrôlés (MREC). Les données provenant d'essais sur le terrain menés dans des zones climatiques extérieures au Canada sont incluses puisqu'il s'agit des meilleures données dont on dispose. Les données sur les résidus sont exprimées en équivalents de zinèbe ou en termes de CS₂. On présente également les données sur les résidus provenant d'autres sources que les essais supervisés sur le terrain, comme l'enquête sur le panier d'épicerie. Lorsque cela était approprié, on a calculé les résidus moyens et maximaux, et on présente ces résultats dans les colonnes « MPEET » et « MREC ».

Tableau 4 Résidus de métirame et d'ETU dans les denrées d'origine végétale

Pommes						
Résidus			Métirame (ppm)		ETU (ppm)	
Exprimés en termes de : (z – zinèbe) (c – CS ₂)	Essais de terrain		MPEET	MREC	MPEET	MREC
		Pommes	1,05 z 0,59 c	0,23 z 0,13 c	0,013	0,004
		Compote de pommes	0,41 z 0,23 c	0,34 z 0,19 c	0,06	0,05
		Aliments pour bébés	0,12 z	0,12 z	0,08	0,08

			0,07 c	0,07 c		
		Jus de pommes	0,45 z 0,25 c	0,15 z 0,08 c	0,04	0,012
		Jus cuit	0,1 z 0,06 c	0,1 z 0,06 c	0,08	0,08
		Marc sec	0,96 z 0,54 c	0,69 z 0,38 c	0,014	0,008
		Marc humide	0,30 z 0,17 c	0,20 z 0,11 c	0,01	0,005
	Groupe de travail	Pommes	0,77 z 0,43 c	0,59 z 0,33 c	0,039	0,031
	Enquête sur le panier d'épicerie	Pommes	1,7 z	0,14 z	0,123	0,009
		Compote de pommes	0,104 z	0,037z	0,032	0,007
		Jus de pommes	0,093 z	0,012z	0,04	0,005
		Jus pour bébés	0,233 z	0,013z	0,015	0,005
Asperges						
Résidus			Métirame (ppm)		ETU (ppm)	
(z – zinèbe) (c – CS ₂)			MPEET	MREC	MPEET	MREC
	Essais de terrain	Asperges	-	-	-	-
	Enquête sur le panier d'épicerie	Asperges	-	-	-	-
Carottes						
Résidus			Métirame (ppm)		ETU (ppm)	
(z – zinèbe) (c – CS ₂)			HAFT	STMR	HAFT	STMR
	Essais de terrain	Carottes	-	-	-	-
	Enquête sur le panier d'épicerie	Carottes	-	-	-	-
Céleri						
Résidus			Métirame (ppm)		ETU (ppm)	
(z – zineb) (c – CS ₂)			MPEET	MREC	MPEET	MREC
	Essais de terrain	Céleri	-	-	-	-
	Enquête sur le panier d'épicerie	Céleri	0,37	0,04	0,024	0,006
		Moyenne pondérée	-	0,03	-	0,002
Raisins						
Résidus			Métirame (ppm)		ETU (ppm)	
(z – zinèbe) (c – CS ₂)			MPEET	MREC	MPEET	MREC
	Essais de terrain (Europe seulement) Remarque : Les valeurs des MPEET retenues proviennent d'essais de terrain portant sur les doses d'application, le nombre d'applications et le délai d'attente avant la récolte les plus proches de ceux prévus au Canada selon les bonnes pratiques agricoles.	Raisin	4,45 z 2,37 c	2,23 z 1,22 c	0,04	0,033
		Raisins secs	19,3 z 10,8 c	9,58 z 5,36 c	0,133	0,064
		Vin	0,31 z 0,17 c	0,12 z 0,06 c	1,4	0,44
		Feuilles de vigne	11,2 z 6,26 c	6,84 z 3,83 c	0,064	0,055
		Marc	11,3 z 6,33 c	6,14 z 3,43 c	0,166	0,112

	Groupe de travail	Raisin	-	-	-	-	
	Enquête sur le panier d'épicerie	Raisin	1,98 z	0,07 z	0,074	0,005	
		Raisins secs	0,99 z	0,06 z	0,066	0,004	
		Jus de raisins	0,24 z	0,024 z	0,024	0,005	
Pommes de terre							
Résidus			Métirame (ppm)		ETU (ppm)		
(z – zinèbe) (c – CS ₂)	Essais de terrain	Tubercules	0,9 z 0,51 c	0,26 z 0,14 c	0,07	0,035	
		Chair	0,97 z 0,54 c	0,39 z 0,22 c	0,01	0,005	
		Pelure	0,69 z 0,38 c	0,29 z 0,16 c	0,03	0,03	
		Croustilles	0,01 z 0,06 c	0,005 z 0,03 c	0,01	0,005	
		Granulés déshydratés	0,01 z 0,06 c	0,005 z 0,03 c	0,01	0,005	
		Flocons	0,01 z 0,06 c	0,005 z 0,03 c	0,01	0,005	
	Groupe de travail	Tubercules	0,15 z 0,08 c	0,11 z 0,06 c	0,04	0,018	
	Enquête sur le panier d'épicerie	Pommes de terre fraîches	0,21 z	0,003 z	0,107	0,003	
		Pommes de terre congelées	0,01 z	0,003 z	0,014	0,005	
		Pommes de terre fraîches (moyenne pondérée)	-	0,002 z	-	0,002	
		Pommes de terre congelées (moyenne pondérée)	-	0,001 z	-	0,004	
	Betteraves à sucre						
	Résidus			Métirame (ppm)		ETU (ppm)	
(z – zinèbe) (c – CS ₂)	Essais de terrain	Betteraves à sucre	1,94 z 1,09 c	0,44 z 0,25 c	0,502	0,133	
		Chair sèche	1,04 z 0,58 c	0,99 z 0,56 c	0,22	0,14	
		Mélasses	0,09 z 0,05 c	0,07 z 0,04 c	2,3	1,7	
		Sucre blanc	0,05 z 0,03 c	0,05 z 0,03 c	0,01	0,005	
	Groupe de travail	Betteraves à sucre	-	-	-	-	
	Enquête sur le panier d'épicerie	Betteraves à sucre	-	-	-	-	
Tomates							
Résidus			Métirame (ppm)		ETU (ppm)		
(z – zinèbe) (c – CS ₂)	Essais de terrain	Tomates	3,13 z 1,75 c	0,34 z 0,19 c	0,037	0,013	
		Tomates en conserve	0,07 z 0,04 c	0,06 z 0,03 c	0,034	0,026	
		Jus de tomates	0,46 z	0,09 z	0,11	0,033	

			0,26 c	0,05 c		
		Ketchup	0,11 z 0,06 c	0,04 z 0,02 c	0,24	0,037
		Chair	0,33 z 0,18 c	0,05 z 0,03 c	0,02	0,014
		Pelure	8,85 z 4,95 c	1,97 z 1,10 c	0,074	0,025
		Purée	0,73 z 0,41 c	0,29 z 0,16 c	0,388	0,125
		Aliments en conserve	0,09 z 0,05 c	0,03 z 0,01 c	0,02	0,01
		Tomates pelées	0,07 z 0,04 c	0,06 z 0,03 c	0,02	0,011
	Enquête sur le panier d'épicerie	Tomates	0,49 z	0,03 z	0,034	0,003
		Jus	0,03 z	0,006 z	0,021	0,004
		Jus (moyenne pondérée)	-	0,002 z	-	0,002
		Ketchup	0,06 z	0,006 z	0,017	0,004
		Ketchup (moyenne pondérée)	-	0,002 z	-	0,002
		Pâte	0,32 z	0,013 z	0,04	0,007
		Pâte (moyenne pondérée)	-	0,063 z	-	0,006
		Purée	0,02 z	0,009 z	0,031	0,008
		Purée (moyenne pondérée)	-	0,002 z	-	0,003

1.3.3 Résidus dans les denrées provenant d'animaux d'élevage

Trois études acceptables sur l'alimentation du bétail ont été examinées : une sur des vaches laitières en lactation, et deux sur de la volaille. Ces études portaient sur diverses doses : aux doses estimées pour la charge alimentaire théorique maximale et à des doses excessives.

Volaille

Les études sur l'alimentation de la volaille ont révélé la présence de faibles concentrations de résidus de métirame et d'ETU dans tous les échantillons provenant de la volaille. Les animaux ont reçu 0,3, 1,5, 3,0 et 150 ppm de métirame. Chez les sujets traités à faible dose, les résidus étaient inférieurs à la limite de détection, soit 0,05 ppm pour le métirame et 0,02 ppm pour l'ETU. Dans les œufs des sujets traités à la plus forte dose, les résidus de métirame ne dépassaient pas 0,16 ppm, tandis que les plus fortes concentrations de résidus dans les tissus de la volaille traitée à la plus forte dose ne dépassaient pas 0,6 ppm pour le foie et les reins, et 0,5 ppm dans les graisses et les muscles. En ce qui concerne l'ETU, les plus fortes concentrations dans les œufs étaient inférieures à 4,2 ppm. Dans les tissus, les plus fortes concentrations ont été mesurées dans les reins (3,3 ppm). Les estimations de la charge alimentaire théorique maximale montrent que les résidus de métirame susceptibles d'être présents dans les aliments pour volaille sont nuls, car aucune des denrées sur lesquelles l'utilisation de métirame est homologuée n'est employée pour nourrir la volaille.

Ruminants

Une étude sur l'alimentation des ruminants a été effectuée sur des vaches laitières, auxquelles on a administré des doses excessives de métirame (40, 200, 400 et 20 000 ppm). À la plus faible dose administrée (10 fois la charge alimentaire théorique maximale), les résidus ne dépassaient 0,09 ppm dans aucun des échantillons analysés, la plus forte concentration ayant été enregistrée dans les graisses sous-cutanées. La plus forte concentration de résidus, soit 10 ppm, a été enregistrée dans des échantillons de foie provenant de sujets traités à la plus forte dose (~ 5 000 fois la charge alimentaire théorique maximale). On ne s'attend pas à trouver de résidus dans les échantillons provenant de vaches laitières ou de lait produit par des animaux nourris avec des cultures traitées avec du métirame à la dose correspondant aux bonnes pratiques agricoles en vigueur au Canada.

En conclusion, les résultats des études sur l'alimentation des animaux montrent qu'aucun résidu détectable de métirame ou d'ETU ne devrait être présent dans les échantillons de tissus animaux, d'œufs ou de lait provenant des animaux nourris avec des cultures traitées avec du métirame à la dose correspondant aux bonnes pratiques agricoles en vigueur au Canada.

1.3.4 Études sur les cultures de rotation en milieu clos

Dans une étude sur les cultures de rotation en milieu clos, on a mesuré la dégradation du métirame radiomarké dans le sol et dans trois cultures de rotation (blé, choux frisés et betteraves) après l'application du produit au sol. Le métirame a été appliqué en dose de 8,7 ppm (métirame dans le sol), et les cultures ont été semées 29, 143 et 379 jours après l'application. On a prélevé des échantillons des trois cultures environ 50, 80 et 130 jours après la plantation. La distribution du métirame radiomarké au ¹⁴C dans les cultures a montré que les concentrations les plus fortes se trouvaient dans la paille de blé, tandis que les concentrations les plus faibles tout au long de l'étude se trouvaient dans les choux frisés. La variabilité des résultats tout au long de l'étude ainsi que la caractérisation incomplète de la nature et de la quantité des résidus de métirame absorbés par les cultures de rotation rendent les données soumises inacceptables. Le titulaire devra présenter des données de confirmation sur les résidus dans les cultures de rotation avant toute extension du profil d'emploi.

1.3.5 Données sur les produits transformés destinés à la consommation humaine ou animale

Le processus de transformation employé pour produire des denrées de valeur à partir de diverses cultures a un effet important sur la concentration de résidus d'un pesticide ou d'un métabolite donné dans les denrées obtenues. Des données sur le devenir des résidus après préparation par les particuliers en vue de la consommation ou après transformation industrielle ont été soumises à l'ARLA, qui les a examinées.

Le processus de réévaluation et le dépouillement de la littérature scientifique ont montré que, en général, les résidus de métirame demeurent à la surface des produits alimentaires bruts. Le métirame peut dans une certaine mesure être transformé en ETU, mais la majeure partie des résidus sur le produit alimentaire brut sont constitués par le composé d'origine. S'il y a une certaine conversion en ETU, les résidus d'ETU peuvent pénétrer dans le produit comestible à partir de sa surface et se répandre dans toute la plante. Par conséquent, le fait de laver, de parer et de peler le produit alimentaire brut permet de réduire considérablement les résidus de métirame à

la surface, mais pas les résidus « systémiques » d'ETU. Cependant, on a constaté que le fait de peler le produit alimentaire diminue les résidus d'ETU dans certains aliments à pelure épaisse comme les bananes, les mangues et les melons. Le fait de chauffer des denrées réduit légèrement les résidus d'ETU, et entraîne un certain degré de conversion du métirame en ETU. Les processus faisant intervenir une cuisson des denrées peuvent entraîner la conversion des EBDC en ETU.

Comme certaines denrées sont soumises à des processus de transformation comportant plusieurs étapes, les facteurs associés à ces diverses étapes sont combinés (par multiplication des facteurs individuels) en un facteur unique. L'ARLA a examiné plusieurs études sur la transformation soumises par le groupe de travail sur les EBDC et l'ETU à l'appui de l'homologation du métirame. Ces études montrent clairement les écarts entre les valeurs des facteurs de transformation. L'ARLA a conclu que la formation de la majorité des résidus d'ETU après la transformation peut être évitée grâce à un lavage soigneux des produits alimentaires bruts pour en éliminer les résidus d'EBDC.

Pour l'évaluation de l'exposition par le régime alimentaire, l'ARLA a suivi les recommandations figurant dans les lignes directrices de l'Organisation de coopération et de développement économiques pour les essais sur les produits chimiques visant à déterminer l'importance des résidus dans les denrées transformées. Les études sur la transformation doivent reproduire les pratiques industrielles ou domestiques aussi fidèlement que possible. Les produits alimentaires bruts utilisés dans les études sur la transformation doivent contenir des résidus quantifiables reflétant le traitement des cultures, et ces résidus doivent être présents en concentrations suffisantes pour permettre le calcul des facteurs de concentration ou de dilution pour les divers produits destinés à la consommation. Cependant, l'examen des résultats par l'ARLA a montré que certaines études ne respectaient pas ces recommandations.

1.3.5.1 Études sur la préparation par les particuliers

La préparation par les particuliers englobe tous les gestes effectués à la maison pour préparer la nourriture, par exemple le lavage, le brossage, l'épluchage, etc. Le groupe de travail sur les EBDC et l'ETU a présenté des données pour caractériser la réduction des résidus qui pourrait être associée à la préparation des aliments traités avec du métirame. Cependant, on ne disposait pas de données suffisantes pour déterminer à quel point ces gestes étaient répandus dans les foyers canadiens et, par conséquent, pour utiliser les données du groupe de travail de manière quantitative. Ces facteurs n'ont donc pas été retenus.

1.3.5.2 Facteurs de transformation

Les facteurs de transformation proviennent d'essais sur le terrain, des données issues de l'enquête sur le panier d'épicerie, de sommaires sur les résidus préparés par le groupe de travail ainsi que du document *Reregistration Eligibility Decision* de l'EPA. Ces facteurs reflètent la transformation des résidus dans les produits alimentaires préparés de manière industrielle à partir de cultures traitées. On trouve au tableau 5 un sommaire des facteurs de transformation fondés sur des données tirées d'essais sur le terrain. On présente les valeurs maximales, moyennes et minimales pour les différentes denrées d'après les multiples données dont on disposait.

Tableau 5 Facteurs de transformation du métirame et de l'éthylènthiourée dérivés d'essais sur le terrain

Culture	Denrée et produit transformé	Métirame			ETU		
		Valeur min.	Valeur moy.	Valeur max.	Valeur min.	Valeur moy.	Valeur max.
Pommes	Compote	0,09	0,22	0,32	1,22	1,24	> 3,00
	Aliments pour bébés	0,05	0,05	0,05	1,15	1,15	1,15
	Jus cuit	< 0,05	< 0,05	< 0,05	1,22	1,22	1,22
	Marc sec	3,17	7,39	12,95	> 2,84	8,54	15,48
	Jus	< 0,05	0,20	0,39	0,57	1,11	> 1,50
	Marc humide	0,75	2,39	4,64	2,29	2,74	3,19
Raisin	Moût	0,04	0,32	0,90	0,22	3,92	13,90
	Moût froid	0,01	0,17	0,48	1,00	2,00	> 3,50
	Moût chauffé	0,01	0,19	0,56	> 2,50	> 2,50	> 2,50
	Moût provenant de résidus de pressage chauffés	0,56	0,56	0,56	> 1,50	> 1,50	> 1,50
	Moût pasteurisé	1,40	1,55	1,70	8,90	14,10	19,30
	Moût non pasteurisé	1,80	1,85	1,90	0,46	0,67	0,88
	Moût fermenté	0,01	0,13	0,25	1,00	1,00	> 1,00
	Marc	0,60	1,64	3,74	0,30	2,26	7,27
	Raisins secs	0,71	3,33	4,96	0,80	1,67	3,33
	Vin	0,01	0,024	0,05	0,61	5,37	13,83
	Vin à maturité, pasteurisé	0,02	0,025	0,03	9,50	14,55	19,60
	Vin à maturité, non pasteurisé	0,01	0,02	0,03	9,60	12,50	15,40
	Moût froid de vin en cours de maturation	< 0,01	0,015	0,02	> 3,50	> 3,50	> 3,50
	Moût fermenté de vin en maturation	< 0,01	< 0,01	< 0,01	> 2,00	> 2,00	> 2,00
	Moût chauffé de vin en cours de maturation	0,02	0,02	0,02	> 3,50	> 3,50	> 3,50
	Vin jeune	0,01	0,017	0,03	1,30	5,77	10,50
Vin jeune, pasteurisé	0,02	0,045	0,07	3,80	6,20	8,60	
Pommes de terre	Croustilles	-	-	-	0,06	0,06	0,06
	Granulés déshydratés	-	-	-	0,06	0,06	0,06
	Flocons	-	-	-	-	-	-
	Chair	1,07	1,73	2,44	0,20	0,20	0,20
Betteraves à sucre	Chair sèche	7,54	11,17	14,80	2,25	2,93	3,62
	Mélasses	0,19	0,43	0,67	40,64	43,95	47,25
	Sucre blanc	-	-	-	-	-	-
Tomates	Tomates en conserve	0,02	0,04	0,07	0,92	1,34	2,50
	Marc sec	0,22	0,22	0,22	1,00	1,00	1,00
	Jus	0,02	0,88	2,80	> 1,50	2,92	4,10
	Ketchup	0,055	0,56	0,75	> 1,00	6,65	> 12,00
	Chair	< 0,20	1,5	5,50	> 1,00	> 1,00	> 1,00
	Purée	0,067	0,32	0,72	8,31	11,46	15,40
	Aliments en conserve	< 0,02	< 0,02	< 0,02	< 0,10	0,49	< 0,75
	Marc humide	0,12	0,12	0,12	1,43	1,43	1,43

On trouve au tableau 6 un sommaire des autres facteurs de transformation commerciale tirés d'études portant sur la variation des concentrations de résidus après les traitements indiqués. Ces études n'ont pas été considérées comme des études principales parce que l'historique de traitement des produits alimentaires bruts était inconnu. Les valeurs moyennes qui ont été utilisées dans l'évaluation des risques sont indiquées en caractères gras et en italique.

Tableau 6 Facteurs de transformation commerciale du métirame et de l'éthyléthiourée

Facteurs de transformation			Valeur max. (métirame)	Valeur moy. (métirame)	Valeur max. (ETU)	Valeur moy. (ETU)
Pommes						
	Transformation commerciale	Lavage (essais sur les résidus)	0,81	0,62	0,05	0,05
		Lavage par les particuliers	0,48	0,48	-	-
		Séchage	0,27	0,27		
		Lavage et retrait de la cire par les particuliers	0,29	0,29	-	-
		Ébullition	0,06	0,06	0,87	0,87
		Cuisson	0,06	0,06	0,87	0,87
Asperges						
	Transformation commerciale	Lavage	-	0,3	-	-
		Cuisson	-	0,03		0,87
		Lavage et cuisson	-	0,009	-	0,87
Carottes						
	Transformation commerciale	Lavage	-	0,033	-	-
		Lavage et épluchage	-	0,14	-	-
		Cuisson	-	0,03	-	0,87
		Jus – non cuit	-	0,5	-	-
		Jus – cuit	-	0,03	-	0,87
Céleri						
	Transformation commerciale	Lavage et ébranchage	-	0,045	-	-
		Cuisson	-	0,03	-	0,87
		Jus – non cuit	-	0,5	-	-
		Jus – cuit	-	0,03	-	0,87
Raisin						
	Transformation commerciale	Lavage	-	0,12	-	-
		Cuisson	-	0,06	-	0,87
		Séchage	-	0,27	-	-
		Vin cuit	-	0,06	-	0,20
Pommes de terre						
	Transformation commerciale	Lavage	-	0,37	-	-
		Cuisson	-	0,03	-	0,87
		Lavage et épluchage	-	0,14	-	-
		Croustilles	-	1,5	-	-
		Croustilles cuites	-	0,045	-	0,87
		Transformation en flocons ou en fécule	-	3,4	-	-
		Séchage en flocons ou en granulés	-	0,102	-	0,87
		Cuisson et congélation	-	0,03	-	0,87

Betteraves à sucre						
	Transformation commerciale	Raffinage et préparation de mélasse	-	0,19	-	0,48
		Cuisson	-	0,03	-	0,48
Tomates						
	Transformation commerciale	Lavage	-	0,55	-	-
		Cuisson	-	0,05	-	0,87
		Séchage	-	0,27	-	-

Annexe VIII Renseignements supplémentaires sur les limites maximales de résidus – Conjoncture internationale et incidences commerciales

Comme il est indiqué au tableau 1, les LMR au Canada diffèrent des tolérances fixées aux États-Unis (40 CFR Part 180) et des LMR de la Commission du Codex Alimentarius (base de données en ligne Codex sur les résidus de pesticides dans les denrées alimentaires). Des LMR canadiennes communes sont fixées pour tous les fongicides contenant de l'éthylènebis (dithiocarbamate), tandis que les LMR du Codex sont fixées collectivement pour tous les composés de dithiocarbamate. Des tolérances distinctes sont établies aux États-Unis pour le métirame.

Aucune LMR particulière n'a été fixée pour les produits d'origine animale, mais ces derniers sont visés par les dispositions générales du paragraphe B.15.002(1) du *Règlement sur les aliments et drogues*, qui prévoit que les résidus ne doivent pas dépasser 0,1 ppm en l'absence d'une LMR.

Les résidus d'ETU relèvent du contexte des fongicides contenant de l'éthylènebis (dithiocarbamate). Les résidus d'ETU sur les produits agricoles sont réglementés par les articles B.01.046 et B.01.047 et ne doivent pas dépasser 0,05 ppm. Aucune tolérance aux États-Unis ni aucune LMR du Codex ne sont fixées pour l'ETU.

Les LMR peuvent varier d'un pays à un autre pour un certain nombre de raisons, notamment les différences entre les profils d'emploi des pesticides et entre les sites où les essais sur le terrain utilisés pour générer les données sur les résidus chimiques se sont déroulés. Pour les denrées d'origine animale, les écarts entre les LMR peuvent être attribuables à des différences dans le régime des animaux d'élevage et les pratiques alimentaires utilisées.

En vertu de l'Accord de libre-échange nord-américain, le Canada, les États-Unis et le Mexique se sont engagés à éliminer le plus possible les différences entre les LMR d'un pays à l'autre. La concertation en ce domaine permettra d'assurer la protection de la santé humaine de la même façon dans toute l'Amérique du Nord ainsi que de promouvoir le libre-échange de produits alimentaires sans danger. D'ici à ce que le processus d'uniformisation soit achevé, les LMR canadiennes précisées dans le présent document doivent être respectées. Les différences des LMR décrites ci-dessus ne devraient pas nuire aux affaires ou à la compétitivité internationale des entreprises canadiennes ni porter préjudice à quelque région du Canada que ce soit.

Tableau 1 Écarts entre les limites maximales de résidus fixées au Canada et à l'étranger

Denrées	LMR du Canada (ppm)*	Tolérance des États-Unis (ppm)**	LMR du Codex (ppm)***
Amandes			0,1
Asperges			0,1
Bananes		3	2
Orge			1
Brocoli	7		
Choux de Bruxelles	7		
Choux, têtes	7		5

Denrées	LMR du Canada (ppm)*	Tolérance des États-Unis (ppm)**	LMR du Codex (ppm)***
Chou-fleur	7		
Carottes			1
Céleri	5		
Cerises			0,2
Canneberges			5
Concombres	4		2
Gadelles et cassis (blancs, rouges, noirs)			10
Abats comestibles (mammifères)			0,1
Œufs			0,05
Aubergines	7		
Endives	7		
Ail			0,5
Raisin	7	5	5
Vin		5	
Houblon, sec			30
Choux frisés			15
Poireaux			0,5
Lentilles	6		
Laitue			
pommée	7		0,5
romaine			10
Mandarines			10
Mangues			2
Viande (de mammifères autres que les mammifères marins)			0,05
Melons, sauf les pastèques			0,5
Lait			0,05
Champignons	7		
Oignons			
secs	0,5		0,5
verts	7		10
Oranges, sucrées, amères (y compris les hybrides apparentés aux oranges) : plusieurs cultivars			2
Papayes			5
Arachides			0,1
Pacanes			0,1
Poivre de Cayenne, sec	7		10
Poivrons	7		1
Fruits à pépins			5
Pommes	7	0,5	
Poiros	7		

Denrées	LMR du Canada (ppm)*	Tolérance des États-Unis (ppm)**	LMR du Codex (ppm)***
Pommes de terre		0,2	0,2
Viande de volaille			0,1
Abats comestibles de volaille			0,1
Citrouilles			0,2
Courges d'été			1
Fruits à noyaux			7
Fraises			5
Betteraves à sucre			0,5
Maïs sucré (sur épi)			0,1
Tomates	4		2
Pastèques			1
Blé			1
Courges d'hiver			0,1

* La définition canadienne des résidus aux fins du dosage des résidus de pesticides visant à déterminer leur conformité avec les LMR dans les végétaux et à estimer leur absorption à partir de produits d'origine végétale ou animale est l'éthylènebis(dithiocarbamate) de manganèse et de zinc (polymérique).

** La définition américaine des résidus aux fins du dosage des résidus de pesticides visant à déterminer leur conformité avec les tolérances doit être établie en mesurant uniquement les résidus de mancozèbe et de métirame pouvant se transformer et être exprimés en disulfure de carbone (CS₂). Liste des tolérances des États-Unis le 14 juin 2011.

*** La Commission du Codex Alimentarius est un organisme international qui, sous l'égide de l'Organisation des Nations Unies fixe des normes alimentaires internationales, notamment des LMR. Aux fins du dosage des résidus de pesticides visant à déterminer leur conformité avec les LMR dans les végétaux et à estimer l'apport alimentaire en produits d'origine végétale ou animale, le Codex définit les résidus comme suit : dithiocarbamates totaux, déterminés en CS₂ issu de la transformation par digestion acide et exprimé en mg CS₂/kg. Les LMR s'appliquent aux résidus totaux provenant de l'utilisation de tout groupe de dithiocarbamates ou de chacun de ces groupes. (1) DJA de groupe : ferbame et zirame, 0,003 mg/kg p.c. (1996); thirame, 0,01 mg/kg p.c. (1992); mancozèbe, manèbe, métirame et zinèbe, 0,03 mg/kg p.c. Liste des LMR du Codex consultée le 14 juin 2011 (<http://www.codexalimentarius.net/pestres/data/pesticides/details.html?id=105>).

Annexe IX Évaluation environnementale

Tableau 1 Devenir et comportement dans l'environnement

Processus	Substance	t _{1/2} ou TD ₅₀	TD ₉₀	Cinétique	Commentaires	N° de l'ARLA
Milieu terrestre						
Transformation abiotique						
Hydrolyse	Composé d'origine (métirame)	33 h à pH 5 44 h à pH 7 75 h à pH 9		POS	On disposait de peu d'information sur cette étude. Demi-vie calculée par l'EPA.	1589671
	Complexe du métirame	Eau Stable pH 3 Stable pH 5 Stable pH 7 Stable pH 9 Stable			Prend en compte la dissolution du composé d'origine et l'hydrolyse. Produits de transformation : ETU, EU, hydantoïne, carbimide et deux fractions non identifiées. L'ETU était un produit de transformation majeur, représentant 81,5 % de la radioactivité appliquée.	1589645
Hydrolyse – Complexe du métirame	EU (majeure à pH 5, 7 et 9)	pH 3 : 2,71 j	9,0 j	POS	Cette portion de l'étude était conçue pour caractériser la cinétique de l'hydrolyse des produits en solution.	
		pH 5 – renseignements insuffisants pour les déterminer, non détectés à la fin de l'étude				
		pH 7 : 9,7 j	32,2 j	POS		
		pH 9 : 1,5 j	308 000 j	POMC		
	ETU (majeure à pH 3, 5, 7 et 9)	pH 3 – croissant à la fin de l'étude				
		pH 5 – croissant à la fin de l'étude				
		pH 7 – croissant à la fin de l'étude				
		pH 9 – croissant à la fin de l'étude				
	Carbimide (majeur à pH 3, 5, 7 et 9)	pH 3 : 1,02 j	9,3 j	POMC		
		pH 5 : < 1 j		Observée		
		pH 7 : 1,4 j	4,6 j	POS		
		pH 9 : 0,98 j	3,3 j	POS		
	EBIS (majeur à pH 3)	pH 3 : < 1 j		Observée		
		pH 5 – non détecté				
		pH 7 – non détecté				
		pH 9 – non détecté				
	FNI (2)	pH 3 – croissant à la fin de l'étude				
		pH 5 : 3,4 j	202 j	POMC		
pH 7 – stable à la fin de l'étude						
pH 9 – renseignements insuffisants pour les déterminer (< 11 j d'après les observations)						
FNI (1a)	pH 3 – non détectée					
	pH 5 – détectées seulement au j 12					
	pH 7 – renseignements insuffisants pour les déterminer					
	pH 9 – non détecté					
Hydantoïne	pH 3 – renseignements insuffisants pour les déterminer					
	pH 5 – détectée seulement au j 20					
	pH 7 – non détectée					
	pH 9 – détectée seulement au j 3					

Processus	Substance	t _{1/2} ou TD ₅₀	TD ₉₀	Cinétique	Commentaires	N° de l'ARLA
Phototransformation dans le sol	Composé d'origine (métirame)	N'ont pu être déterminés – composé présumé stable			La phototransformation n'est pas une voie de dissipation importante à partir du sol pour le composé d'origine (métirame). Une portion importante de la radioactivité était liée sous forme de résidus non extractibles à la fin de l'étude (53 % dans les échantillons à la lumière et 76,1 % dans les échantillons à l'obscurité). Une fois converti en complexe du métirame, on peut déterminer les demi-vies pour les produits de transformation à la lumière.	1599648
	Carbimide	1,7 j		Observée		
	Hydantoïne	30 j		Observée		
	EU	35 j		Observée		
	FNI (2)	0,97 j		Observée		
	ETU	Concentration constante				
	FNI (1aa), (1ab), (1ac), (1c)	Concentration constante				
FNI (1b)	N'ont pu être déterminés					
Phototransformation dans l'eau	Composé d'origine (métirame)	9,34 j (dissolution et phototransformation)	31 j	POS	Lampe à mercure à haute pression (la relation entre la lampe à mercure à haute pression et la lumière naturelle n'a pas pu être caractérisée). La phototransformation dans l'eau n'est pas considérée comme une voie de dissipation importante pour le métirame.	1589657 1589650
Transformation biotique						
Sable loameux aérobie	Composé d'origine (métirame)	0,614 j	5,73 j	POMC	La dissipation du <i>composé d'origine (métirame)</i> dans le sol par biotransformation aérobie est attribuable à l'hydrolyse; il n'est donc pas considéré comme persistant.	1589658
	Complexe du métirame	5,5 j	272 j	PODP	On a conclu que le <i>complexe du métirame</i> n'est pas persistant dans le sol en conditions aérobies. Le TD ₅₀ a été déterminé d'après la radioactivité extractible. Les principaux produits de transformation identifiés étaient l'ETU et la TDIT. Les résidus non extractibles ont atteint un maximum de 48,1 % de la radioactivité appliqué; ils avaient diminué à 32,1 % à la fin de l'étude.	
Sable loameux aérobie	Composé d'origine (métirame)	0,60 j	7,93 j	POMC	La dissipation du <i>composé d'origine (métirame)</i> dans le sol par biotransformation aérobie est attribuable à l'hydrolyse; il n'est donc pas considéré comme persistant. Le principal produit de transformation était le carbimide.	1589664 et 1589661
	Complexe du métirame	1,9 j	7,8 j	PODP	On a conclu que le <i>complexe du métirame</i> n'est pas persistant dans le sol en conditions aérobies. Le TD ₅₀ a été déterminé d'après la radioactivité extractible. Les résidus non extractibles étaient passés de 6,9 à 32,5 % à la fin de l'étude.	

Processus	Substance	$t_{1/2}$ ou TD ₅₀	TD ₉₀	Cinétique	Commentaires	N° de l'ARLA
Sable loameux aérobie	Composé d'origine (métirame)	0,79 j	2,63 j	POS	La dissipation du <i>composé d'origine (métirame)</i> dans le sol par biotransformation aérobie est attribuable à l'hydrolyse; il n'est donc pas considéré comme persistant.	
	Complexe du métirame	3,5 j	26,7 j	PODP	On a conclu que le <i>complexe du métirame</i> n'est pas persistant dans le sol en conditions aérobies. Le TD ₅₀ a été déterminé d'après la radioactivité extractible et non d'après les résidus non extractibles. Les produits de transformation n'ont pas été caractérisés. Les résidus non extractibles étaient passés de 5,7 à 61,3 % à la fin de l'étude.	
Loam aérobie	Composé d'origine (métirame)	9,1 j	166 j	POMC	La dissipation du <i>composé d'origine (métirame)</i> dans le sol par biotransformation aérobie est attribuable à l'hydrolyse; il n'est donc pas considéré comme persistant.	1723288
	Complexe du métirame	13,6 j	132 j	POMC	On a conclu que le <i>complexe du métirame</i> n'est pas persistant dans le sol en conditions aérobies. Le TD ₅₀ a été déterminé d'après la radioactivité extractible et non d'après les résidus non extractibles. Les résidus non extractibles ont augmenté et se situaient entre 72,3 et 90,1 %.	
Sable loameux anaérobie	D'après les données sur la minéralisation, il s'est produit une dissipation minimale du complexe du métirame en conditions anaérobies. On n'a pas pu déterminer le TD ₅₀ pour le complexe du métirame en conditions anaérobies.					1589664
Sable loameux anaérobie	Composé d'origine (métirame)	14,5 j	NC	POS	La dissipation du <i>composé d'origine (métirame)</i> est affectée par l'hydrolyse et, par conséquent, le produit n'est pas considéré comme persistant dans le sol en conditions anaérobies. La valeur a été établie par l'auteur de l'étude et n'a pas pu être vérifiée puisque les données sur le CS ₂ n'ont pas été fournies.	1589663
	Complexe du métirame	24,7 j	82 j	POMC	On a conclu que le <i>complexe du métirame</i> n'est pas persistant dans le sol en conditions anaérobies. Le TD ₅₀ a été déterminé d'après la radioactivité extractible et non d'après les résidus non extractibles. Les résidus non extractibles ont augmenté et se situaient entre 29,8 et 50,2 %.	
Mobilité						
Lessivage sur colonne de sol	Sable	K _d = 0,58	K _{co} = 111		Mobilité élevée	1589679
	Loam sableux		K _d = 1,68	K _{co} = 578	Mobilité moyenne à faible ¹	
	Loam limoneux		K _d = 6,17	K _{co} = 1 061	Faible mobilité	
	Argile		K _d = 48,5	K _{co} = 1 738	Faible mobilité	

Processus	Substance	t _{1/2} ou TD ₅₀	TD ₉₀	Cinétique	Commentaires	N° de l'ARLA
Études de terrain						
Dissipation en milieu terrestre au champ (New York)	Métirame	135 j	450 j	POS	Modérément persistant ²	1589667
	ETU	30 j	99 j	POS	Légèrement persistant	
Milieu aquatique						
Transformation abiotique						
Hydrolyse	Composé d'origine (métirame)	33 h à pH 5 45 h à pH 7 75 h à pH 9		POS	On disposait de peu d'information sur cette étude.	1589671
	Composé d'origine (métirame)	Eau Stable pH 3 Stable pH 5 Stable pH 7 Stable pH 9 Stable			Prend en compte la dissolution du composé d'origine et l'hydrolyse. Produits de transformation : ETU, EU, hydantoïne, carbimide et 2 fractions non identifiées. L'ETU était un produit de transformation majeur, représentant 81,5 % de la radioactivité appliquée.	1589645
Hydrolyse – Complexe du métirame	EU (majeure à pH 5, 7 et 9)	pH 3 : 2,71 j	9,0 j	POS	Cette portion de l'étude était conçue pour caractériser la cinétique de l'hydrolyse des produits en solution.	
		pH 5 – renseignements insuffisants pour les déterminer, non détectés à la fin de l'étude				
		pH 7 : 9,7 j	32,1 j	POS		
		pH 9 : 1,5 j	308 000 j	POMC		
	ETU (majeure à pH 3, 5, 7 et 9)	pH 3 – croissant à la fin de l'étude				
		pH 5 – croissant à la fin de l'étude				
		pH 7 – croissant à la fin de l'étude				
		pH 9 – croissant à la fin de l'étude				
	Carbimide (majeur à pH 3, 5, 7 et 9)	pH 3 : 1,02 j	9,3 j	POMC		
		pH 5 : < 1 j		Observée		
		pH 7 : 1,4 j	4,6 j	POS		
		pH 9 : 0,9 j	3,2 j	POS		
	EBIS (majeur à pH 3)	pH 3 : < 1 j			Observée	
		pH 5 – non détecté				
pH 7 – non détecté						
pH 9 – non détecté						
FNI (2)	pH 3 – croissant à la fin de l'étude					
	pH 5 : 3,2 j	202 j	POMC			
	pH 7 – stable à la fin de l'étude					
	pH 9 – renseignements insuffisants pour les déterminer (< 11 j d'après les observations)					
FNI (1a)	pH 3 – non détectées					
	pH 5 – détectées seulement au j 12					
	pH 7 – renseignements insuffisants pour les déterminer					
	pH 9 – non détectées					
Hydantoïne	pH 3 – renseignements insuffisants					

Processus	Substance	t _{1/2} ou TD ₅₀	TD ₉₀	Cinétique	Commentaires	N° de l'ARLA
		pour les déterminer				
		pH 5 – détectée seulement au j 20				
		pH 7 – non détectée				
		pH 9 – détectée seulement au j 3				
Phototransformation dans l'eau	Composé d'origine (métirame)	9,34 j	31 j	POS	Lampe à mercure à haute pression (la relation entre la lampe à mercure à haute pression et la lumière naturelle n'a pas pu être caractérisée). La phototransformation dans l'eau n'est pas considérée comme une voie de dissipation importante pour le métirame.	1589657 1589650
Transformation biotique						
Eau, conditions aérobies/ sédiments de sable loameux, système A (étang)	Composé d'origine (métirame)	0,64 j	9,61 j	POMC	La dissipation du <i>composé d'origine (métirame)</i> dans le sol par biotransformation aérobie est attribuable à l'hydrolyse; il n'est donc pas considéré comme persistant. Le principal produit de transformation est l'ETU.	1589649
	Complexe du métirame	178 j	590 j	POS	On a conclu que le <i>complexe du métirame</i> est persistant en milieu aquatique en conditions aérobies. Les résidus non extractibles étaient passés de 7,3 à 27,4 % à la fin de l'étude.	
Eau, conditions aérobies/ sédiments de sable loameux, système B (petit cours d'eau)	Composé d'origine (métirame)	0,17 j	9,01 j	POMC	La dissipation du <i>composé d'origine (métirame)</i> en milieu aquatique par biotransformation aérobie est attribuable à l'hydrolyse; il n'est donc pas considéré comme persistant. Les principaux produits de transformation sont l'ETU, l'EBIS et le CO ₂ .	
	Complexe du métirame	56,9 j	189 j	POS	On a conclu que le <i>complexe du métirame</i> est modérément persistant en milieu aquatique en conditions aérobies. Les résidus non extractibles se situaient entre 7,2 et 31,2 %.	

NC = calculé. FNI = fractions non identifiées.

¹Selon la classification de McCall *et al.* (1981) :

McCall, J.P., D.A. Laskowski, R.L. Swann, and J.J. Dishburger. (1981). Measurement of sorption coefficients of organic chemicals and their use in environmental fate analysis. Pages 89-109 in Test protocols for environmental fate and movement of toxicants. Proceedings of a symposium. Association of Official Analytical Chemists. 94th Annual Meeting, October 21-22, 1980 Washington, DC.

²Selon la classification de Goring *et al.* (1975) :

Goring, C.A.I., D.A. Laskowski, J.H. Hamaker, and R.W. Meikle. (1975) Principles of pesticide degradation in soil. Pages 135-172 in (R. Haque and V.H. Freed, eds.) Environmental dynamics of pesticides. Plenum Press, New York.

Tableau 2 Toxicité pour les espèces non ciblées

Organisme	Exposition	Substance à l'essai	Critère d'effet	Degré de toxicité	N° de l'ARLA
Espèces terrestres					
Invertébrés					
Lombric (<i>Eisenia fetida</i>)	Aiguë	Composé d'origine (métirame)	CL₅₀ > 1 000 mg m.a./kg sol		1589683
			CSEO : 400 mg m.a./kg sol		
		Polyram en poudre mouillable (80 % m.a.)	CL ₅₀ > 1 000 mg PC/kg sol		1639672
			CSEO : 1 000 mg PC/kg sol		
Abeille (<i>Apis mellifera</i> L.)	Orale	PC 80 % métirame	DL₅₀ > 100 µg PC/abeille	Relativement non toxique ^a	1639673
Guêpe parasitoïde <i>Aphidius rhopalosiphi</i> vivant dans le feuillage	Contact avec les résidus séchés sur des plaques en verre	BAS 222 28 F en poudre mouillable (70 % métirame)	TL₅₀ > 2,8 kg m.a./ha	Mortalité corrigée de 4 % à la dose limite	1639694
Acarien prédateur <i>Typhlodromus pyri</i> vivant dans le feuillage	Contact avec les résidus séchés sur des plaques en verre	BAS 222 28 F en poudre mouillable (70 % métirame)	TL₅₀ < 0,5 kg m.a./ha	100 % de mortalité pour tous les traitements	1639693
	Exposition sur le terrain dans des vignes en Allemagne 6 à 8 applications à raison de 0,17 à 2,5 kg m.a./ha à intervalles de 10 à 14 j	BAS 222 28 F en poudre mouillable (70 % métirame)	% de réduction de la population par rapport à la population témoins :		1639680
			après la 1 ^{re} application : 9 %		
			après la 2 ^e application : 16 %		
			après la 3 ^e application : 13 %		
		après la 4 ^e application : 17 %			
		après la 5 ^e application : 15 %			
		après la 6 ^e application : 29 %			
		après la 7 ^e application : 32 %			
		1 semaine après la 8 ^e application : 29 %			
		4 semaines après la 8 ^e application : 40 %			
		% de réduction de la population par rapport à la population témoins :		1639682	
		après la 1 ^{re} application : 21 %			
		après la 2 ^e application : 29 %			
		après la 3 ^e application : 5,8 %			
		après la 4 ^e application : 48 %			
		après la 5 ^e application : 33,6 %			
		après la 6 ^e application : 9,3 %			
		après la 7 ^e application : 43 %			
		1 semaine après la 8 ^e application : 69 %			
		4 semaines après la 8 ^e application : 49 %			
		% de réduction de la population par rapport à la population témoins :		1639684	
		1 semaine après la 6 ^e application : 80 %			
		4 semaines après la 6 ^e application : 42 %			
		% de réduction de la population par rapport à la population témoins :		1639686	
		1 semaine après la 6 ^e application : 94 %			

Organisme	Exposition	Substance à l'essai	Critère d'effet	Degré de toxicité	N° de l'ARLA
			4 semaines après la 6 ^e application : 91 %		
			% de réduction de la population par rapport à la population témoins : 1 semaine après la 6 ^e application : 77 % 4 semaines après la 6 ^e application : 79 %		1639690
			% de réduction de la population par rapport à la population témoins : 1 semaine après la 6 ^e application : 41 % 4 semaines après la 6 ^e application : 70 %		1639691
Araignée utile du genre <i>Pardosa</i> vivant dans le sol	Contact avec les résidus séchés sur du verre de silice	BAS 222 28 F en poudre mouillable (70 % métirame)	TL₅₀ > 5,6 kg m.a/ha	Mortalité corrigée de 5 % à la dose limite	1639675
Oiseaux					
Colin de Virginie (<i>Colinus virginianus</i>)	Aiguë	Métirame technique (95 % m.a.)	DL₅₀ sur 21 j > 2 150 mg m.a./kg p.c.	Quasi non toxique; la durée de cette étude était plus longue que la normale (habituellement 8 j)	1589705
	Régime alimentaire	Polyram en poudre mouillable (80 % m.a.)	CL ₅₀ sur 8 j = 3 712 m.a./kg nourriture	Légèrement toxique; seule la plus forte dose a entraîné de la mortalité. Le taux de mortalité était de 50 %; la CL ₅₀ n'a donc pas été établie statistiquement.	1589703
DL₅₀ sur 8 j = 5 376 mg m.a./kg p.c.^b					
Reproduction		BAS 222 28F (71 % m.a.)	CSEO = 100 mg m.a./kg nourriture	Critères d'effet touchés : Nombre plus élevé d'œufs fissurés, taux plus élevé de mortalité précoce des embryons, taux plus élevé de petits « morts dans l'œuf », réduction du nombre d'œufs pondus, diminution du poids des œufs, diminution de l'éclosabilité et réduction du nombre de petits survivants au j 14	1589709
			DSEO = 8,5 (♂); 7,4 (♀) mg m.a./kg p.c. ^b		
CMEO = 300 mg m.a./kg nourriture					
DMEO = 25,6 (♂); 22,3 (♀) mg m.a./kg p.c. ^b					
Métirame en prémélange (95 %)			CSEO < 20 mg m.a./kg nourriture	Augmentation significative du nombre d'œufs infertiles notée dans les groupes traités à 20 et à 100 mg m.a./kg nourriture, mais pas dans le groupe traité à 500 mg m.a./kg nourriture. Comme les autres études dont on disposait sur la toxicité du métirame sur le plan de la reproduction ne portaient pas sur des doses inférieures à 50 mg	1589704
			DSEO < 2,09 mg m.a./kg p.c.		
			CMEO = 20 mg m.a./kg nourriture		
			DMEO = 2,09 mg m.a./kg p.c.		

Organisme	Exposition	Substance à l'essai	Critère d'effet	Degré de toxicité	N° de l'ARLA	
				m.a./kg nourriture, il est difficile d'écarter la possibilité d'une relation dose-réponse non monomérique décrivant un U inversé. Par conséquent, ces critères d'effet ont été pris en compte dans l'évaluation des risques.		
Canard colvert (<i>Anas platyrhynchos</i>)	Régime alimentaire	Polyram 80 en poudre mouillable (80 % m.a.)	CL ₅₀ > 3 712 mg m.a./kg p.c.	Aucune mortalité observée dans cette étude aux concentrations à l'essai dans la nourriture.	1645224	
			CSEO = 800 mg m.a./kg p.c.	D'après la prise de p.c.		
	Reproduction	Métirame en prémélange (93 % m.a.)	CSEO = 50 mg m.a./kg nourriture	Critères d'effet touchés : diminution de la production d'oeufs, du poids moyen des œufs, du taux de fertilité, du nombre d'éclosions et du nombre de survivants à 14 j, et augmentation du taux de mortalité précoce des embryons.	1589706	
			DSEO = 7,3 mg m.a./kg p.c. ^b			
			CMEO = 300 mg m.a./kg nourriture			
			DMEO = 44 mg m.a./kg nourriture ^b			
				CSEO = 50 mg m.a./kg nourriture	Critères d'effet touchés : diminution de la production d'œufs et du poids moyen des œufs, augmentation du taux de mortalité précoce des embryons, aucune éclosion à la plus forte dose.	1589710
				DSEO = 6,1 (♂); 7,4 (♀) mg m.a./kg p.c. ^b		
CMEO = 150 mg m.a./kg nourriture						
DMEO = 18,4 (♂); 22,1 (♀) mg m.a./kg p.c. ^b						
Mammifères						
Rat	Aiguë	Métirame	DL ₅₀ > 5 000 mg/kg p.c.	Diverses études sur la dose limite étaient disponibles, les doses allant de 5 à 12 000 mg/kg p.c./j		
		ETU	DL ₅₀ = 545 à 1 832 mg/kg p.c. (600 mg/kg p.c. pour les femelles gravides)		1570258, 1805631, 1805563, 1805536	
Souris		ETU	DL ₅₀ = 2 400 à 4 000 mg/kg p.c.		1805563, 1805631, 1570258	
Rat	90 j, régime alimentaire	Métirame	DSEO sur 13 semaines = 6 (♂); 8 (♀) mg m.a./kg p.c./j CL ₅₀ sur	Diminution de l'absorption par la thyroïde		

Organisme	Exposition	Substance à l'essai	Critère d'effet	Degré de toxicité	N° de l'ARLA
			13 semaines > 61(♂); 76 (♀) mg m.a./kg p.c./j		
		ETU	DSEO = 1,7 mg/kg p.c./j		1831764
Souris		ETU	DSEO = 1,7 mg/kg p.c./j	Hyperémie thyroïdienne, augmentation du poids de la thyroïde, baisse des globulines de transport des hormones thyroïdiennes, de la T ₃ et de la T ₄ .	1570233
Rat	120 j, régime alimentaire	ETU	DSEO = 2,5 mg/kg p.c./j	↑ poids relatif de la thyroïde à 30 j et plus, ↓ absorption ¹³¹ I à 24 h, légère hyperplasie de la thyroïde.	1805536
Rat	Reproduction	Métirame	La Division de l'évaluation sanitaire a décidé qu'on ne pouvait établir aucun critère d'effet. L'EPA a fixé une DSENO provisoire pour les effets sur le plan de la reproduction à 1,8 mg/kg p.c./j d'après la baisse du taux de conception au sein de la génération F2 traitée à forte dose.	Les taux de conception étaient hautement variables dans l'ensemble de l'étude. Une nouvelle étude est requise. Comme on a noté, dans les études de la toxicité sur le plan du développement, des effets sur les mères et les fœtus qui indiquent une baisse du taux de conception, la DSENO provisoire fixée par l'EPA sera prise en compte dans l'évaluation des risques pour les mammifères tant que d'autres renseignements ne seront pas accessibles.	
	Développement (gavage oral, j 6 à 15 de la gestation)	Métirame	DMENO pour les effets sur les mères : 40 DSENO pour les effets sur le plan du développement : 80 mg/kg p.c./j	Effets sur les mères : diminution du p.c. et de la prise de p.c. Effets sur les fœtus (développement) : diminution du nombre de survivants par portée et du poids des portées, augmentation des pertes pré- et post-implantation.	
	Développement (gavage oral, j 7 à 19 de la gestation)	Métirame	DSENO pour les effets sur les mères et sur le plan du développement : 10 mg/kg p.c./j	Effets sur les mères : diminution du p.c., augmentation des avortements. Effets sur les fœtus (développement) : augmentation des	

Organisme	Exposition	Substance à l'essai	Critère d'effet	Degré de toxicité	N° de l'ARLA
				avortements, diminution du poids des fœtus.	
Rat		ETU	DSEO Effets sur les mères : 40 Effets sur le plan du développement : 5 (mg m.a./kg p.c./j)	80 mg/kg p.c./j : dose létale pour 9/11 mères. <u>Fœtus</u> ≥ 5 mg/kg p.c./j : ↑ retard d'ossification de l'os pariétal (groupes I et II). ≥ 10 mg/kg p.c./j : (tous les groupes) ↑ méningoencéphalocèle, méningorragie, méningorrhée, hydrocéphalie, oblitération du canal rachidien, position anormale du membre inférieur avec pied bot varus équin, et queue courte et coudée.	1805649, 1805557
		ETU	DSEO = Effets sur les mères : 35 Effets sur le plan du développement : 15 (mg m.a./kg p.c./j)	<u>Mères</u> Aucune toxicité maternelle observée. <u>Fœtus</u> ≥ 25 mg/kg p.c./j : ↑ ventricules cérébraux dilatés (33,5 %). 35 mg/kg p.c./j : ↑ méningocèles crâniennes et méningorrhées, malformation grave des pattes arrière (pied bot), urétérohydrose et uretère dilaté, et ↓ ossification des os crâniens. Jeunes : queue courte et coudée (43,5 %), hypertrophie des ventricules latéraux (93 %) et corps vertébraux en forme d'haltère ou bilobés (33,5 %).	1805574
Rat, souris, hamster et cobaye		ETU	DSEO = 5 mg/kg p.c./j (rat)	<u>Mères</u> : 80 mg/kg p.c./j : ↓ prise de p.c. et 25 % de mortalité. Développement : ≥ 10 mg/kg p.c./j : ↓ p.c. ≥ 20 mg/kg p.c./j : ↑ hydrocéphalie ≥ 40 mg/kg p.c./j : ↓	1805604

Organisme	Exposition	Substance à l'essai	Critère d'effet	Degré de toxicité	N° de l'ARLA
				ossification, ↑ crâne bifide, cyphose et malformations digitales. 80 mg/kg p.c./j : ↑ mortalité, œdème, anomalies flagrantes du squelette et du système nerveux central. Pas d'effets apparents chez les hamsters ou les cobayes.	
Plantes vasculaires					
Plante vasculaire	Levée des semis		Aucune donnée accessible. Des études sont requises.		
	Vigueur végétative				
Espèces aquatiques					
Invertébrés <i>Daphnia magna</i>	Aiguë	Métirame	CE ₅₀ sur 48 h > 1 mg m.a./L (nominale) CE ₅₀ sur 48 h = 1,427 mg m.a./L (intervalle de confiance à 95 % : 1,03 à 50,5 (nominale) ¹ CE ₅₀ sur 48 h > 0,511 mg m.a./L (CE ₅₀ fondée sur le taux de récupération analytique moyen à 48 h) CSEO = 0,288 mg m.a./L	Les solutions n'ont pas été filtrées; par conséquent, les critères d'effet mesurés pourraient être surestimés. Effet préoccupant : immobilisation.	1589687
			CE₅₀ sur 48 h = 0,77 mg m.a./L (nominale) CE ₅₀ sur 48 h = 0,25 mg m.a./L (CE ₅₀ fondée sur le taux de récupération analytique moyen à 48 h) CSEO = 0,11 mg m.a./L = 0,32 mg m.a./L (nominal)	Hautement toxique ^c Les solutions n'ont pas été filtrées; par conséquent, les critères d'effet mesurés pourraient être surestimés. Effet préoccupant : immobilisation.	1599692 1589691
			CE ₅₀ sur 48 h = 2,55 mg m.a./L (nominale)	Les solutions n'ont pas été analysées; par conséquent, les critères d'effet ont été	1639695

Organisme	Exposition	Substance à l'essai	Critère d'effet	Degré de toxicité	N° de l'ARLA
			CSEO = 0 mg m.a./L	fondés sur les concentrations nominales et sont probablement surestimés. Effet préoccupant : immobilisation.	
	ETU à 99,6 %		CE ₅₀ sur 48 h = 26 900 µg m.a./L (mesurée)	Effet préoccupant : immobilisation.	1744702
	Chronique	Métirame	CSEO sur 21 j = 6,15 µg m.a./L (CE ₅₀ fondée sur le taux de récupération analytique moyen à 48 h) CSEO sur 21 j = 25 µg m.a./L (nominale) CSEO sur 21 j = 12,3 µg m.a./L	Les solutions n'ont pas été filtrées avant analyse; par conséquent, les critères d'effet pourraient être surestimés. La CSEO a été fondée sur le nombre de petits vivants. Effet préoccupant : nombre de petits vivants.	1589690
		ETU (% non précisé)	CSEO sur 21 j = 2 000 µg m.a./L	Non précisé	1744708
Poissons Truite arc-en-ciel (<i>Oncorhynchus mykiss</i>)	Aiguë	Métirame	CL₅₀ sur 96 h = 0,76 mg m.a./L (concentration nominale) CL ₅₀ sur 96 h : 0,18 mg m.a./L (mesurée après filtration) CL ₅₀ sur 96 h : 0,45 mg m.a./L (mesurée avant filtration)	Hautement toxique ^c	1589698 1589697
		99,6 % ETU	CL ₅₀ sur 96 h > 502 000 µg m.a./L		1744702
	Chronique – Croissance des juvéniles	Métirame	CSEO sur 28 j = 0,044 mg m.a./L CME0 = 0,14 mg m.a./L CL ₅₀ = 0,18 mg m.a./L	Une concentration de métirame dans les eaux de surface allant jusqu'à 0,04 mg m.a./L n'aura pas d'effet néfaste sur la croissance et la survie des juvéniles. Après traitements multiples à 0,14 mg m.a./L, on n'a constaté que de faibles effets.	1589696

Organisme	Exposition	Substance à l'essai	Critère d'effet	Degré de toxicité	N° de l'ARLA
Crapet arlequin (<i>Lepomis macrochirus</i>)	Aiguë	Métirame	CL ₅₀ sur 96 h > 160 mg m.a./L	Étude non valide. Elle ne sera pas prise en compte dans l'évaluation des risques.	1589702
		Métirame	CL ₅₀ sur 96 h = 4,1 mg m.a./L CSEO = 3,6 mg m.a./L		1589701
		100% ETU	CL ₅₀ sur 96 h > 990 000 µg m.a./L		1619167
Algues Algues d'eau douce	Aiguë	Métirame	CE₅₀ sur 72 h = 0,054 mg m.a./L (concentration nominale) CSEO = 0,01 mg m.a./L	Hautement toxique ^c	1589711
		Métirame	CE ₅₀ sur 96 h = 0,27 mg m.a./L CSEO = 0,05 mg m.a./L		1589712
Plantes vasculaires	Aucune donnée accessible sur le complexe du métirame.				
Lenticule bossue (<i>L. gibba</i>)	Aiguë	ETU à 100 %	CE ₅₀ sur 7 j > 960 000 µg m.a./L CSEO = 960 000 µg m.a./L (nominale)		1619169
Amphibiens¹	Aiguë	Métirame	CE₅₀ sur 96 h = 0,76 mg m.a./L (concentration nominale)	Hautement toxique ^c	1589698 1589697
	Aiguë	ETU (pureté non précisée)	CSEO = 10 000 µg m.a./L		1744712
	Chronique	ETU (pureté non précisée)	CSEO sur 90 j = 10 000 µg m.a./L (effets sur le développement) CSEO sur 90 j = 1 000 µg m.a./L altérations histologiques (thyroïde)		1722137 1744709
Espèces marines					
Crustacés	Aiguë	Aucune donnée accessible sur le métirame			
Mysidacé (<i>Mysidopsis bahia</i>)	Aiguë	ETU à 100 %	CL ₅₀ sur 96 h = 9 200 µg m.a./L CSEO = 6 400 µg m.a./L (moyenne mesurée)		1616165

Organisme	Exposition	Substance à l'essai	Critère d'effet	Degré de toxicité	N° de l'ARLA
Huître (<i>Crassostrea virginica</i>)		ETU à 100 %	CE ₅₀ sur 96 h > 110 000 µg m.a./L CSEO = 42 000 µg m.a./L (moyenne mesurée)		1619166
	Chronique	Pas de données accessibles.			
Mollusques	Aiguë	Pas de données accessibles.			
	Chronique	Pas de données accessibles.			
Salmonidés	Aiguë	Pas de données accessibles.			
Poissons Méné tête-de- mouton (<i>Cyprionodon variegates</i>)	Aiguë	ETU à 100 %	CL ₅₀ sur 96 h > 900 µg m.a./L CSEO = 900 µg m.a./L (moyenne mesurée)		1619168
Algues marines	Aiguë	Pas de données disponibles.			

^aAtkins *et al.* (1981) pour les abeilles, et classification de l'EPA pour les autres espèces, sauf indication contraire, le cas échéant. (Atkins E.L., Kellum, D., and Atkins, K.W. 1981. Reducing pesticide hazards to honey bees: mortality prediction techniques and integrated management techniques. University of California, Div. Agric. Sci., Leaflet 2883. 22 pp.

^bDL₅₀ sur 8 j, DSEO et CSEO calculée selon l'équation (concentration dans la nourriture × taux d'ingestion de nourriture)/p.c.; taux d'ingestion de nourriture = taux moyen indiqué dans l'étude; p.c. = poids moyen indiqué dans l'étude.

^cClassification de la toxicité selon l'EPA.

^dCritères d'effet chez les poissons utilisés comme substituts.

Les valeurs indiquées en gras ont été utilisées dans l'évaluation des risques.

Tableau 3 Évaluation préliminaire des risques pour les espèces terrestres non ciblées autres que les oiseaux

Organisme	Type d'exposition	Critère d'effet	CEE ²	QR ³	NP ⁴ dépassé
Invertébrés					
Lombric	Aiguë	CL ₅₀ > 1 000 mg m.a./kg sol	8,1 mg m.a./kg sol	< 0,01	Non
Abeille	Orale	DL ₅₀ > 112 mg m.a./kg/ha ¹	15,8 kg m.a./ha ⁵	< 0,14	Non
Guêpe parasitoïde <i>Aphidius rhopalosiphi</i> vivant dans le feuillage	Contact avec les résidus secs sur des plaques en verre	TL ₅₀ > 2,8 kg m.a./ha	10,7 kg m.a./ha	< 3,8	Probablement
Acarien prédateur <i>Typhlodromus pyri</i> vivant dans le feuillage	Contact avec les résidus séchés sur des plaques en verre	TL ₅₀ < 0,5 kg m.a./ha	10,7 kg m.a./ha	> 21	Oui
Araignée utile du genre <i>Pardosa</i> vivant dans le sol	Contact avec les résidus séchés sur du verre de silice	TL ₅₀ > 5,6 kg m.a./ha	18,2 kg	< 3,3	Probablement

¹⁾Toxicité en µg/abeille convertie en équivalents en kg m.a./ha en appliquant un facteur de conversion de 1,12 (Atkins *et al.*, 1981).

²⁾Dans l'évaluation préliminaire, la concentration estimée dans l'environnement (CEE) est calculée pour le scénario de traitement des pommiers, en supposant 4 applications à raison de 4,8 kg m.a./ha à des intervalles d'au moins 7 j (demi-vie par défaut sur le feuillage de 10 j et TD₅₀ de 135 j d'après l'étude de terrain sur la dissipation menée dans l'État de New York, n° de l'ARLA 1589667).

³⁾Quotient de risque (QR) = CEE/critère d'effet toxicologique.

⁴⁾Le niveau préoccupant (NP) est de 2 pour les espèces *T. pyri* et *A. rhopalosiphi* d'après les valeurs de toxicité tirées des essais sur plaques de verre seulement; le NP est de 1,0 pour le reste des organismes.

Tableau 4 Évaluation préalable des risques pour les oiseaux et les mammifères à l'aide des valeurs maximales de Kenaga

Organisme	Toxicité (mg m.a./kg p.c./j)	Régime alimentaire (nourriture)	EQE* (mg m.a./kg p.c.)	QR
Oiseaux de petite taille (0,02 kg)				
Aiguë	215,00	Insectivores (petits insectes)	538,85	2,51
Reproduction	2,09	Insectivores (petits insectes)	538,85	257,82
Oiseaux de taille moyenne (0,1 kg)				
Aiguë	215,00	Insectivores (petits insectes)	420,51	1,96
Reproduction	2,09	Insectivores (petits insectes)	420,51	201,20
Oiseaux de grande taille (1 kg)				
Aiguë	215,00	Herbivores (graminées courtes)	438,79	2,04
Reproduction	2,09	Herbivores (graminées courtes)	438,79	209,95
Mammifères de petite taille (0,015 kg)				
Aiguë	500,00	Insectivores (petits insectes)	309,93	0,62
Reproduction	1,80	Insectivores (petits insectes)	309,93	172,18
Mammifères de taille moyenne (0,035 kg)				
Aiguë	500,00	Herbivores (graminées courtes)	971,00	1,94
Reproduction	1,80	Herbivores (graminées courtes)	971,00	539,45
Mammifères de grande taille (1 kg)				
Aiguë	500,00	Herbivores (graminées courtes)	518,84	1,04
Reproduction	1,80	Herbivores (herbes courtes)	518,84	288,24

*EQE : estimation quotidienne estimée. QR : quotient du risque.

Tableau 5 Évaluation préalable des risques pour les organismes aquatiques non ciblés

Culture			Pommiers			Betteraves à sucre		
Organisme	Type d'exposition	Critère d'effet	CEE ² : 2,31 CEE ¹ : 12,29	QR	NP dépassé	CEE ¹ : 0,444 CEE ² : 2,368	QR	NP dépassé
Organismes d'eau douce								
<i>Daphnia magna</i>	Aiguë (eau non filtrée)	CE ₅₀ sur 48 h/2 = 0,385 mg m.a./L	2,31 mg m.a./L	6,0	Oui	2,368 mg m.a./L	1,2	Oui
	Reproduction	CSEO = 0,025 mg m.a./L	2,31 mg m.a./L	92,2	Oui	2,368 mg m.a./L	17,8	Oui
Truite arc-en-ciel	Aiguë (eau filtrée)	CE ₅₀ sur 96 h/10 = 0,76 mg m.a./L	2,31 mg m.a./L	30,3	Oui	2,368 mg m.a./L	5,8	Oui
<i>Ankistrodesmus bibraianus</i>	Aiguë (eau filtrée)	CE ₅₀ /2 = 0,027 mg m.a./L	2,31 mg m.a./L	85,4	Oui	2,368 mg m.a./L	16,4	Oui
Amphibiens								
Amphibiens	Aiguë	CL ₅₀ sur 96 h/10 = 0,018 mg m.a./L ³	12,62 mg m.a./L	161,8	Oui	0,444 mg m.a./L	31,2	Oui

Remarque : Toutes les concentrations toxiques et les CEE sont exprimées en mg m.a./L.

¹ CEE dans un plan d'eau d'une profondeur de 15 cm (amphibiens).

² CEE dans un plan d'eau d'une profondeur de 80 cm (poissons et autres organismes).

³ Les critères d'effet toxicologique établis pour les poissons ont été utilisés comme substituts dans l'évaluation des risques pour les amphibiens.

Invertébrés aquatiques, algues et plantes (risques aigus) : QR = CEE/(CE₅₀ ÷ 2).

Tous les autres organismes aquatiques : QR = CEE/(CE₅₀ ÷ 10).

Risques chroniques : CSEO.

Tableau 6 Évaluation approfondie des risques pour les oiseaux et les mammifères à l'aide des valeurs maximales de Kenaga

Organisme	Critère d'effet	Régime alimentaire	Au champ				Hors champ			
			EQE ¹	QR ²	NP ³ dépassé	% nourriture contaminée ⁴	EQE	QR	NP dépassé	% nourriture contaminée ⁴
Pommiers										
Poids des oiseaux : 20 g	DSEO sur 21 semaines = 2,09 mg m.a./kg p.c./j	Insectivore	300,5	143,7	Oui	1	222,4	106	Oui	1
		Granivore	64,2	30,7	Oui	3	47,5	23	Oui	4
		Frugivore	128,5	61,5	Oui	2	95,1	46	Oui	2
Poids des oiseaux : 100 g		Insectivore	234,5	112	Oui	1	173,5	83	Oui	1
		Granivores	50,1	24	Oui	4	37,1	18	Oui	6
		Frugivores	100,3	48	Oui	2	74,2	36	Oui	3
Poids des oiseaux : 1 000 g		Insectivores	14,6	7	Oui	14	10,8	5	Oui	19
		Granivores	68,5	7	Oui	14	50,7	5	Oui	19
		Frugivores	14,6	14	Oui	7	10,8	10,4	Oui	10
	Herbivores (graminées courtes)	155,8	75	Oui	1	115,3	55	Oui	2	

Organisme	Critère d'effet	Régime alimentaire	Au champ				Hors champ			
			EQE ¹	QR ²	NP ³ dépassé	% nourriture contaminée ⁴	EQE	QR	NP dépassé	% nourriture contaminée ⁴
		Herbivores (graminées longues)	87,5	42	Oui	2	64,7	31	Oui	3
		Herbivores (plantes fourragères)	134,2	64	Oui	2	99,3	48	Oui	2
		Herbivores (feuillage)	273,4	131	Oui	1	202,3	97	Oui	1
Poids des mammifères : 15 g	DSEO = 1,8 mg m.a./kg p.c.	Insectivores (petits insectes)	172,8	96,0	Oui	1,0	127,9	71,1	Oui	1,4
		Granivores	37,0	20,5	Oui	4,9	27,3	15,2	Oui	6,6
		Frugivores	73,9	41,1	Oui	2,4	54,7	30,4	Oui	3,3
Poids des mammifères : 35 g	Aiguë : DL ₅₀ /10 > 500 mg m.a./kg p.c. DSEO = 1,8 mg m.a./kg p.c.	Herbivores (feuillage)	605,0	1,2	Oui	82,6	447,7	0,9	No	
		Insectivores (petits insectes)	151,5	84,2	Oui	1,2	112,1	62,3	Oui	1,6
		Granivores	32,4	18,0	Oui	5,6	24,0	13,3	Oui	7,5
		Frugivores	64,8	36,0	Oui	2,8	47,9	26,6	Oui	3,8
		Herbivores (graminées courtes)	184,3	102,4	Oui	1,0	136,4	75,8	Oui	1,3
		Herbivores (graminées longues)	103,4	57,5	Oui	1,7	76,5	42,5	Oui	2,4
		Herbivores (plantes fourragères)	158,7	88,2	Oui	1,1	117,4	65,2	Oui	1,5
		Herbivores (feuillage)	323,3	179,6	Oui	0,6	239,2	132,9	Oui	0,8
Poids des mammifères : 1 kg	DSEO = 1,8 mg m.a./kg p.c.	Insectivores (gros insectes)	17,3	9,6	Oui	10,4	12,8	7,1	Oui	14,1
		Granivores	17,3	9,6	Oui	10,4	12,8	7,1	Oui	14,1
		Frugivores	34,6	19,2	Oui	5,2	25,6	14,2	Oui	7,0
		Herbivores (graminées courtes)	184,3	102,4	Oui	1,0	136,4	75,8	Oui	1,3
		Herbivores (graminées longues)	103,4	57,5	Oui	1,7	76,5	42,5	Oui	2,4
		Herbivores (plantes fourragères)	158,7	88,2	Oui	1,1	117,4	65,2	Oui	1,5
		Herbivores (feuillage)	323,3	179,6	Oui	0,6	239,2	132,9	Oui	0,8
Betteraves										
Poids des oiseaux : 20 g	DSEO sur 21 sem. = 2,09 mg m.a./kg p.c./j	Insectivores	81,7	39	Oui	3	4,9	2	Oui	43
		Granivores	17,5	8	Oui	12	1,0	0,5	Non	
		Frugivores	34,9	17	Oui	6	2,1	1	Non	
Poids des oiseaux : 100 g	DSEO sur 21 sem. = 2,09 mg m.a./kg p.c./j	Insectivores	63,8	31	Oui	3	3,8	2	Oui	55
		Granivores	13,6	7	Oui	15	0,8	0,4	Non	
		Frugivores	27,3	13	Oui	8	1,6	0,8	Non	
Poids des		Insectivores	3,9	2	Oui	53	0,2	0,1	Non	

Organisme	Critère d'effet	Régime alimentaire	Au champ				Hors champ			
			EQE ¹	QR ²	NP ³ dépassé	% nourriture contaminée ⁴	EQE	QR	NP dépassé	% nourriture contaminée ⁴
oiseaux : 1 000 g		Granivores	18,6	9	Oui	53	1,1	0,5	Non	
		Frugivores	3,9	2	Oui	26	0,2	0,1	Non	
		Herbivores (graminées courtes)	42,4	20	Oui	5	2,5	1,2	Oui	82
		Herbivores (graminées longues)	43,8	11	Oui	9	1,4	0,7	Non	
		Herbivores (plantes fourragères)	36,5	18	Oui	6	2,2	1,0	Non	95
		Herbivores (feuillage)	74,3	36	Oui	3	4,5	2	Oui	47
Poids des mammifères : 15 g	DSEO = 1,8 mg m.a./kg p.c.	Insectivores (petits insectes)	47,0	26,1	Oui	3,8	2,8	1,6	Oui	63,8
		Granivores	10,0	5,6	Oui	17,9	0,6	0,3	Non	
		Frugivores	20,1	11,2	Oui	9,0	1,2	0,7	Non	
Poids des mammifères : 35 g	DSEO = 1,8 mg m.a./kg p.c.	Insectivores (petits insectes)	41,2	22,9	Oui	4,4	2,5	1,4	Oui	72,8
		Granivores	8,8	4,9	Oui	20,4	0,5	0,3	Non	
		Frugivores	17,6	9,8	Oui	10,2	1,1	0,6	Non	
		Herbivores (graminées courtes)	50,1	27,8	Oui	3,6	3,0	1,7	Oui	59,9
		Herbivores (graminées longues)	28,1	15,6	Oui	6,4	1,7	0,9	Non	
		Herbivores (plantes fourragères)	43,2	24,0	Oui	4,2	2,6	1,4	Oui	69,5
Poids des mammifères : 1 kg	DSEO = 1,8 mg m.a./kg p.c.	Herbivores (feuillage)	87,9	48,8	Oui	2,0	5,3	2,9	Oui	34,1
		Insectivores (gros insectes)	4,7	2,6	Oui	38,2	0,3	0,2	Non	
		Granivores	4,7	2,6	Oui	38,2	0,3	0,2	Non	
		Frugivores	9,4	5,2	Oui	19,1	0,6	0,3	Non	
		Herbivores (graminées courtes)	50,1	27,8	Oui	3,6	3,0	1,7	Oui	
		Herbivores (graminées longues)	28,1	15,6	Oui	6,4	1,7	0,9	Non	
Herbivores (plantes fourragères)	43,2	24,0	Oui	4,2	2,6	1,4	Oui	69,5		
Herbivores (feuillage)	87,9	48,8	Oui	2,0	5,3	2,9	Oui	34,1		

¹ Exposition quotidienne estimée (EQE) = taux d'ingestion de nourriture (p/p)/p.c.*CEE, CEE = concentration estimée dans l'environnement dans la nourriture à l'état frais (en mg m.a./kg poids frais nourriture); la CEE hors champ a été utilisée pour caractériser de manière plus approfondie les estimations de l'exposition. Pour les CEE hors champ, on a supposé 74 % de dépôt de pulvérisation pour une application à l'aide d'un pulvérisateur pneumatique en gouttelettes fines (selon la classification de l'American Society of Engineers). Le taux d'ingestion de nourriture pour les espèces indicatrices est en poids humide. Le p.c. est exprimé en kg.

Pour chaque p.c., le taux d'ingestion de nourriture a été calculé d'après les équations de Nagy (1987). Pour les oiseaux génériques de p.c. inférieur ou égal à 200 g, on a utilisé l'équation applicable aux « passereaux »; pour les oiseaux de p.c. supérieur à 200 g, on a utilisé l'équation

« pour tous les oiseaux »; pour les mammifères, on a utilisé l'équation « pour tous les mammifères ».
 Équation des passereaux (p.c. inférieur ou égal à 200 g) : taux d'ingestion de nourriture (g poids sec/j) = $0,398(\text{p.c. en g})^{0,850}$.
 Équation pour tous les oiseaux (p.c. supérieur à 200 g) : taux d'ingestion de nourriture (g poids sec/j) = $0,648(\text{p.c. en g})^{0,651}$.
 Équation pour tous les mammifères : taux d'ingestion de nourriture (g poids sec/j) = $0,235(\text{p.c. en g})^{0,822}$.

² Quotient de risque (QR) = exposition/toxicité.

³ NP = niveau préoccupant.

⁴ Pourcentage de nourriture devant être contaminée pour déclencher un effet sur le plan de la reproduction.

Les cellules en gris indiquent que le QR dépasse le NP, et qu'une évaluation approfondie des risques avec caractérisation plus précise, si possible, est nécessaire.

Tableau 7 Fenêtres temporelles pour les risques chroniques liés à la présence de résidus de métirame sur la nourriture consommée par les oiseaux et les mammifères d'après les résidus maximaux et moyens établis par Kenaga

Culture	Nombre de jours d'exposition au métirame dépassant la DSEO chronique pour les oiseaux		Nombre de jours d'exposition au métirame dépassant la DSEO chronique pour les mammifères	
	Au champ	Hors champ	Au champ	Hors champ
D'après les résidus maximaux établis par Kenaga				
Pommes	72 à 119	67 à 115	76 à 126	72 à 120
Raisin	46 à 93	41 à 89	52 à 100	48 à 95
Pommes de terre	104 à 151	63 à 111 ¹	108 à 156	32 à 115 ¹
Betteraves	34 à 82	5 à 41	39 à 86	1 à 46
Carottes	58 à 105	11 à 65	62 à 110	1 à 69
Tomates, asperges, céleri	63 à 110	1 à 70	68 à 115	11 à 74
D'après les résidus moyens établis par Kenaga				
Pommes	61 à 105	57 à 100	66 à 108	61 à 104
Raisin	35 à 79	31 à 74	41 à 84	37 à 79
Pommes de terre	93 à 137	63 à 95 ¹	87 à 135	38 à 140 ¹
Betteraves	24 à 67	2 à 27	28 à 71	2 à 30
Carottes	47 à 91	5 à 50	52 à 94	1 à 53
Tomates, asperges, céleri	52 à 95	19 à 55	57 à 99	7 à 59

¹ Application au sol

Tableau 8 Évaluation approfondie des risques pour les organismes aquatiques non ciblés à partir du pourcentage de dépôt des applications à la suite de la dérive de pulvérisation

Organisme	Type d'exposition	Critère d'effet (mg m.a./L)	Scénario d'utilisation	CCE ^a Exposition liée à la dérive	QR ^b	NP dépassé
Application à l'aide d'un pulvérisateur pneumatique (74 % de dépôt)						
<i>Daphnia magna</i>	Aiguë	CE ₅₀ sur 48 h/2 = 0,385	Pommiers	1,71	4,4	Oui
			Raisin	0,44	1,1	Oui
	Reproduction	CSEO = 0,025	Pommiers	1,71	68,2	Oui
			Raisin	0,43	17,3	Oui
Truite arc-en-ciel (<i>Onchorhynchus mykiss</i>)	Aiguë	CL ₅₀ sur 96 h/10 = 0,076	Pommiers	1,71	22,4	Oui
			Raisin	0,43	5,7	Oui
Algues vertes (<i>Ankistrodesmus bibrainus</i>)	Aiguë	CE ₅₀ /2 = 0,027	Pommiers	1,71	63,2	Oui
			Raisin	0,43	16	Oui
Amphibiens	Aiguë	CL ₅₀ sur 96 h/10 = 0,076	Pommiers	9,10	119,7	Oui
			Raisin	2,30	30,33	Oui

Organisme	Type d'exposition	Critère d'effet (mg m.a./L)	Scénario d'utilisation	CCE ^a Exposition liée à la dérive	QR ^b	NP dépassé
Application au sol (6 % de dépôt)						
<i>Daphnia magna</i>	Aiguë	CE ₅₀ sur 48 h/2 = 0,385	Betteraves à sucre	0,027	0,07	Non
			Pommes de terre	0,12	0,32	Non
	Reproduction	CSEO = 0,025	Betteraves à sucre	0,027	1,07	Oui
			Pommes de terre	0,12	5,0	Oui
Truite arc-en-ciel (<i>Onchorhynchus mykiss</i>)	Aiguë	CL ₅₀ sur 96 h/10 = 0,076	Betteraves à sucre	0,027	0,4	Non
			Pommes de terre	0,12	1,63	Oui
Algues vertes (<i>Ankistrodesmus bibrainus</i>)	Aiguë	CE ₅₀ /2 = 0,027	Betteraves à sucre	0,027	0,99	Non
			Pommes de terre	0,12	4,6	Oui
Amphibiens	Aiguë	CL ₅₀ sur 96 h/10 = 0,076	Betteraves à sucre	0,14	1,9	Oui
			Pommes de terre	0,7	8,7	Oui
Application par voie aérienne (23 % de dépôt)						
<i>Daphnia magna</i>	Aiguë	CE ₅₀ sur 48 h/2 = 0,385	Pommes de terre	0,48	1,2	Oui
	Reproduction	CSEO = 0,025	Pommes de terre	0,48	19,0	Oui
Truite arc-en-ciel (<i>Onchorhynchus mykiss</i>)	Aiguë	CL ₅₀ sur 96 h/10 = 0,076	Pommes de terre	0,48	6,3	Oui
Algues vertes (<i>Ankistrodesmus bibrainus</i>)	Aiguë	CE ₅₀ /2 = 0,027	Pommes de terre	0,48	17,5	Oui
Amphibiens	Aiguë	CL ₅₀ sur 96 h/10 = 0,076	Pommes de terre	2,53	33,3	Oui

^a Dérive de pulvérisation en début de saison à 1 m dans la direction du vent à la suite de l'application avec un pulvérisateur pneumatique : 74 %; à la suite de l'application au sol : 6 %; à la suite de l'application par voie aérienne : 23 %.

^b Quotient de risque = Exposition/toxicité.

Les cellules en gris indiquent que le QR calculé dans l'évaluation préliminaire dépasse le NP (NP = 1).

Tableau 9 Comparaison des quotients de risque provenant de l'évaluation approfondie des risques selon les doses d'application actuellement homologuées et des doses d'application recommandées par l'EPA

Organisme	Gamme de QR d'après la dose actuelle	Gamme de QR d'après la dose recommandée par l'EPA	Pourcentage de réduction des risques
Milieu terrestre			
Pommiers	4 800 g m.a./ha × 4 × 7		4 035 g m.a./ha × 3 × 7
	Au champ	Hors champ	Au champ Hors champ
Oiseaux 20 g	30,7 à 143,8	23 à 106	23,1 à 108,2 17 à 80
100 g	24 à 112,2	18 à 83	18,1 à 84,5 13 à 62,5
1 000 g	7 à 130,8	5 à 97	5,3 à 98,4 4 à 73
			24,3 à 24,8 20 à 24,8
Mammifères 15 g	20,5 à 96	15,2 à 71,1	15,5 à 72,3 11,4 à 53,5
35 g	18 à 179,6	13,3 à 132,9	13,5 à 135,2 10 à 100
1 000 g	19,2 à 179,6	7,1 à 132,9	7,2 à 135,2 5,4 à 100
			24,4 à 24,7 25 à 24,8
			25 à 24,7 24,8 à 24,8
			62,5 à 23,9 23,9 à 24,8
Pommes de terre (voie aérienne)	1 800 g m.a./ha × 10 × 5		1 800 g m.a./ha × 6 × 5
Oiseaux 20 g	17,1 à 80,1	3,9 -18,4	15,5 à 72,3 3,6 à 16,6
100 g	13,4 à 62,5	3,1 à 14,4	12,1 à 56,4 2,8 à 13,0
1 000 g	3,9 à 72,8	1,8 à 16,8	3,5 à 65,8 1,6 à 15,2
			9,4 à 9,7 7,8 -9,8
			9,7 à 9,8 9,7 à 9,7
			10,3 à 9,6 11,1 à 9,5

Organisme	Gamme de QR d'après la dose actuelle		Gamme de QR d'après la dose recommandée par l'EPA		Pourcentage de réduction des risques	
Mammifères 15 g	11,4 à 53,5	2,6 à 12,3	10,3 à 48,3	2,4 à 11,1	9,7 à 9,7	7,7 à 9,8
35 g	10 à 100	2,3 à 23	9,1 à 90,3	2,1 à 20,8	9 à 9,7	8,7 à 9,7
1 000 g	5,4 à 100	1,2 à 23	4,8 à 90,3	1,1 à 20,8	11,1 à 9,7	8,3 à 9,7
Dérive de pulvérisation vers les milieux aquatiques						
Pommiers (voie aérienne)						
<i>Daphnia magna</i> (aiguë)	4,4		2,8		36,4	
<i>Daphnia magna</i> (chronique)	68,2		43,6		36,1	
Truite arc-en-ciel (aiguë)	22,4		14,3		36,2	
Algues vertes (aiguë)	63,2		40,4		36,1	
Amphibiens (aiguë)	119,7		76,5		36,1	
Pommes de terre (voie aérienne)						
<i>Daphnia magna</i> (aiguë)	1,2		0,77			
<i>Daphnia magna</i> (chronique)	19,0		11,8		37,9	
Truite arc-en-ciel (aiguë)	6,3		3,9		38,1	
Algues vertes (aiguë)	17,5		11		37,1	
Amphibiens (aiguë)	33,3		20,8		37,5	
Pommes de terre (application au sol)						
<i>Daphnia magna</i> (aiguë)	0,32		0,2			
<i>Daphnia magna</i> (chronique)	5,0		3,1		38	
Truite arc-en-ciel (aiguë)	1,6		1,02		36,3	
Algues vertes (aiguë)	4,6		2,9		37	
Amphibiens (aiguë)	8,7		5,4		37,9	
Ruissellement vers les milieux aquatiques						
	Pommes	Pommes de terre	Pommes	Pommes de terre	Pommes	Pommes de terre
<i>Daphnia magna</i> (aiguë)	0,39	1,7	0,24	1,07		
<i>Daphnia magna</i> (chronique)	5,2	23,2	2,9	14,12	44	39,5
Truite arc-en-ciel (aiguë)	1,9	8,1	1,1	5,2		
Algues vertes (aiguë)	5,6	24,1	3,4	15,3	39,3	36,5
Amphibiens (aiguë)	5,4	19,3	3,3	12,17	38,9	36,8

Tableau 10 Considérations relatives à la Politique de gestion des substances toxiques : comparaison avec les critères définissant les substances de la voie 1

Critère de la voie 1 de la PGST	Valeur du critère de la voie 1 de la PGST		Critère d'effet relatif à la matière active
Toxique ou équivalent de toxique au sens de la LCPE ¹	Oui		Oui
Principalement anthropique ²	Oui		Oui
Persistence ³	Sol	Demi-vie ≥ 182 j	Non : 0,6 à 9,1 j (composé d'origine) 1,9 à 13,6 j (complexe du métirame)
	Eau	Demi-vie ≥ 182 j	Oui : 453 j en eaux naturelles
	Sédiments	Demi-vie ≥ 365 j	Non : demi-vie en conditions aérobies = 178 j
	Air	Demi-vie ≥ 2 j ou preuves de transport à grande distance	La volatilisation n'est pas une voie de dissipation importante, et le transport à grande distance est peu probable vu la pression de vapeur ($< 1 \times 10^{-7}$ Pa à 20 °C) et la constante de la loi d'Henry ($< 5,4 \times 10^{-3}$ Pa • m ³ /mole à 20 °C).

Critère de la voie 1 de la PGST	Valeur du critère de la voie 1 de la PGST	Critère d'effet relatif à la matière active
Bioaccumulation ⁴	$\text{Log } K_{oc} \geq 5$	Non : 0,19 à 1,92
	$\text{FBC} \geq 5\,000$	non disponible
	$\text{FBA} \geq 5\,000$	non disponible
Le produit chimique est-il une substance de la voie 1 (pour cela, il doit répondre aux quatre critères)?		Non, il ne répond pas à tous les critères définissant les substances de la voie 1.

Annexe X Données de surveillance

Les fongicides du groupe des EBDC ont une durée de vie très courte dans l'environnement et ne devraient donc pas persister dans les eaux de surface ni atteindre les eaux souterraines puisqu'ils sont rapidement transformés en complexe d'EBDC par hydrolyse. Ce complexe est constitué d'une série d'espèces chimiques, dont l'ETU, produit de transformation commun à tous les EBDC. L'ETU est très soluble dans l'eau et, dans des conditions propices, elle peut atteindre tant les eaux de surface que les eaux souterraines. Par conséquent, les données de surveillance de l'ETU et des complexes d'EBDC seront utilisées pour évaluer les concentrations d'exposition à tous les EBDC dans l'eau.

Dans le cadre d'une recherche de données de surveillance des eaux du Canada relatives aux fongicides de type EBDC, tels que le métirame, le mancozèbe, le nabame et leur produit de dégradation commun, l'ETU, les représentants fédéraux, provinciaux et territoriaux de l'ensemble des provinces et des territoires du Canada ont été invités à fournir des données de surveillance de l'eau se rapportant aux fongicides de type EBDC. En outre, Santé Canada a adressé des demandes à Environnement Canada, à Pêches et Océans Canada et au sous-comité sur l'eau potable. La plupart des représentants provinciaux et territoriaux ont indiqué ne pas avoir de telles données ou avoir déjà soumis les données dont ils disposaient.

Cette recherche a fourni un certain nombre d'ensembles de données qui comprenaient soit les composés d'origine – les EBDC – individuels, soit l'ETU. Des cas de détection ont été répertoriés tant pour l'ETU que pour les EBDC. Dans certains cas, les composés d'origine avaient été détectés, mais les résultats étaient douteux, compte tenu d'un degré d'incertitude élevé et du manque de sensibilité des méthodes de détection.

Une recherche de données sur la détection de tous les EBDC et de l'ETU a également été effectuée dans des bases de données des États-Unis. On n'a trouvé aucune donnée auprès du programme de la National Water Quality Assessment (programme national d'évaluation de la qualité des eaux) du Geological Survey (service géologique) des États-Unis, tant pour les eaux souterraines que pour les eaux de surface, ou dans le Six Year Review of National Drinking Water Regulations (révision aux six ans du règlement national sur l'eau potable), dans la National Contaminant Occurrence Database (base de données nationale sur la présence des contaminants). Néanmoins, durant la période de 2001 à 2003, le groupe de travail sur les EBDC et l'ETU a mené une étude de surveillance ciblée dans sept États représentatifs des régions américaines où les EBDC font l'objet d'une utilisation soutenue de longue date.

Un résumé de ces recherches est présenté au tableau 2.

Tableau 1 Sommaire des études et des données de surveillance accessibles

Source de données	Lieu	EBDC mesuré	Détection min. ou limite de détection (µg/L)	Nombre d'échantillons analysés	Nombre d'échantillons positifs	Fréquence de détection en %	Concentration max. absolue (µg/L)
N° de l'ARLA 1345897	Eaux de surface et souterraines des Maritimes (Île-du-Prince-Édouard) 1999	Mancozèbe	Sans objet	Sans objet	Sans objet	Sans objet	6,9; 20
	2000	Mancozèbe	Sans objet	Sans objet	Sans objet	Sans objet	1,40
N° de l'ARLA 1726638	Île-du-Prince-Édouard (réseaux municipaux, institutionnels et privés d'alimentation en eau) 2006	Complexes d'EBDC	Sans objet	124	Sans objet	8 à 43	34 à 53
N° de l'ARLA 1726642	2007	Complexes d'EBDC	Sans objet	Sans objet	10	10 à 50	16 à 60
N° de l'ARLA 1346006	Accord Canada- Île-du-Prince-Édouard sur la gestion des ressources en eau 1987	Mancozèbe	25	21	4	19	32
N° de l'ARLA 1737520	Île-du-Prince-Édouard (eaux souterraines)	Métirame et mancozèbe	100	101	Non détecté	Non détecté	Non détecté
N° de l'ARLA 1311124	Alberta (eaux de surface)	Métirame et mancozèbe	10	20	Non détecté	Non détecté	Non détecté
N° de l'ARLA 1307578	Québec (déversant du Lac), zones de vergers de pommiers 1995	ETU	Sans objet	Sans objet	Sans objet	12	1,1
	1996	ETU	1	Sans objet	Sans objet	Sans objet	2,3
N°s de l'ARLA 1311119, 1311120	Québec (puits d'eau privés situés dans des zones de culture de la pomme de terre) 2000-2001	ETU	Sans objet	51	Non détecté	Non détecté	Non détecté
RED de l'EPA sur le métirame, 2005	Étude ciblée du groupe de travail sur les EBDC et l'ETU sur la surveillance de l'eau dans 7 États américains présentant de longs historiques d'utilisation des EBDC 2001-2003	ETU (puits public d'eau potable dans le comté de Lee (Floride))	Sans objet	Sans objet	Sans objet	Sans objet	0,21
		ETU (puits privé dans une région de culture de pommiers (New York))	Sans objet	Sans objet	Sans objet	Sans objet	0,57

Résultats de modélisation

Tableau 2 Modélisations de niveaux I et II des concentrations estimées dans l'environnement pour les résidus d'ETU dans des sources potentielles d'eau potable

Niveau de modélisation	CEE pour les eaux souterraines (µg a.i./L)		CEE pour les eaux de surface (µg a.i./L)			
	Quotid. ¹	Annuelle ²	Réservoir		Fosse-réservoir	
			Quotid. ³	Annuelle ⁴	Quotid. ³	Annuelle ⁴
Niveau 1	0,36	0,35	75	8,6	74	19
Niveau 2	Sans objet	Sans objet	16	2,9	27	7,2

¹ 90^e centile des concentrations quotidiennes moyennes

² 90^e centile des concentrations annuelles moyennes

³ 90^e centile des concentrations quotidiennes maximales

⁴ 90^e centile des concentrations annuelles moyennes

Liste des références

Chimie

A. Études et renseignements soumis par le titulaire (sources inédites)

N° de l'ARLA	Référence
1253162	1992, Product Chemistry-Product Identity and Composition, Beginning Materials and Manufacturing Process and Discussion of the Formation of impurities of Polyram DF (BAS 222 228F), DACO: 2.11.1,2.11.2,2.11.3,2.11.4
1452338	2007, Statement of Product Specification Form, DACO: 0.1.6003
1348820	1994, Summary report: Composition of five batches of Metiram TK 85 (formerly called Metiram Premix), DACO: 2.12.1
1348831	1994, Preliminary analysis: Five batches of Metiram Premix, DACO: 2.13.3,2.13.4
1348824	2003, Final Report: Five Batches of 'Polyram DF', DACO: 2.13.1
1348830	1994, Preliminary analysis: Five Batches of Metiram Premix (BAS 222 29 F), DACO: 2.13.3
1253164	1992, Analysis and Certification of Product Ingredients and Validation of Analytical Methods for Polyram DF (BAS 222 28F), DACO: 2.13.3

Valeur

B. Autres renseignements examinés

Renseignements publiés

N° de l'ARLA	Référence
2107100	2004. Crop Profile for Apple in Canada. Pesticide Risk Reduction Program, Pest Management Centre, Agriculture and Agri-Food Canada. DACO: 10.6
2097630	2005. Crop Profile for Potato in Canada. Pesticide Risk Reduction Program, Pest Management Centre, Agriculture and Agri-Food Canada. DACO: 10.6
2097631	2008. Apple Fungicide – Resistance Management. British Columbia Ministry of Agriculture and Lands. http://www.al.gov.bc.ca/cropprot/tfipm/apple_fungicides.htm . DACO: 10.6
2097632	Canadian Horticultural Council. 2010, Crop Profile for Apple in Canada. Pesticide Risk Reduction Program, Pest Management Centre, Agriculture and Agri-Food Canada. DACO: 10.6

- 2097633 Carter, K., M. Appleby and L. Huffman. 2011, Apple Production: Ontario and Canada. Ontario Ministry of Agriculture, Food and Rural Affairs. DACO: 10.6
- 2107119 Peters, R.D., K. MacDonald, H.W. Platt, K.I. Al-Mughrabi, R. Howard, T. Shinnars-Carnelley, K.A. Drake, I.K. Macdonald, S. MacInnis, R.H. Coffin, W. Hardy, P. MacPhail, M.M. Clark, and S. Moorehead. 2008, Resistance of Potato Pathogens to Fungicides Commonly Used in Canada. In Program and Abstracts, The 79th Annual Meeting of the Canadian Phytopathological Society, Charlottetown, Prince Edward Island, June 15-18. DACO: 10.6
- 2097635 Solymar, B. and M. Appleby. 2005, Apple Scab. Ontario Ministry of Agriculture, Food and Rural Affairs. <http://www.omafra.gov.on.ca/english/crops/facts/apscab.htm>. DACO: 10.6
- 2097636 Wukasch, R.T. 2009. Diseases of asparagus. Ontario Ministry of Agriculture, Food and Rural Affairs. <http://www.omafra.gov.on.ca/english/crops/facts/82-045.htm>. DACO: 10.6

Toxicologie

A. Études et renseignements soumis par le titulaire (sources inédites)

Métiram

N° de l'ARLA	Référence
1589583	1991. 52-week oral toxicity (feeding) study with metiram premix 95% in the dog, DACO: 4.3.2
1230460	1983. Acute Inhalation toxicity (LC ₅₀) - metiram technical as a dust aerosol - 4 hour exposure - rats, DACO: 4.2.3
1228700	1975. Acute oral toxicity - metiram - rat, DACO: 4.2.1
1589544	1974. Acute oral toxicity of the technical active ingredient Metiram to the rat, DACO: 4.2.1
1230451	1977. Ames test for metiram, DACO: 4.5.4
1230450	1979. Dominant lethal assay of metiram technical in the male mouse, DACO: 4.5.4, 4.5.8
1230462	1979. Effect of metiram technical on pregnancy in the rat, DACO: 4.5.1, 4.5.2
1230447	1981. Effect of metiram technical on reproductive function of multiple generations in the rat, DACO: 4.5.1, 4.5.2
1589536	1972. Evaluation of metiram in the C3H-10T ½ cell system for transformation and promotion activities, DACO: 4.1, 4.8

-
- 1589538 1984. Evaluation of metiram technical in the rat primary hepatocyte unscheduled DNA synthesis assay, DACO: 4.5.8, 4.1
- 1831830 1996. Genotoxic Effects of Pesticides - Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology, Vol 15, No. 2-4, p. 75-78, DACO: 4.5.8
- 1228704 1974. Irritant Effect - metiram - rabbit, DACO: 4.2.4, 4.2.5
- 1570258 1993. Metiram - (active ingredient) oral toxicity study in beagle dogs (dietary intake for 4 weeks) in JMPR Review 1993, DACO: 12.5.4
- 1589582 1977. Metiram - toxicity to rats in dietary administration for 13 weeks followed by a 6 week withdrawal period, DACO: 4.3.1, 4.4.4
- 1230445 1979. Metiram - tumorigenicity to mice in long term dietary admin - cont'd from roll # 79 (appendices cont'd in batches 2-5), DACO: 4.4.1, 4.4.2
- 1228711 1979. Metiram - tumorigenicity to mice in long term dietary administration, final report, BSF 198/78265, (includes Batches 79, 80, 81, 82, 83, 854 and 85) cont'd on roll # 80, DACO: 4.4.1
- 1230454 1981. Metiram toxicity and tumorigenicity in prolonged dietary administration to the rat, WNT 77/951, (includes Batches 18 to 50), DACO: 4.4.1,4.4.2
- 1230456 1981. Metiram toxicity and tumorigenicity in prolonged dietary administration to the rat, WNT77/951, DACO: 4.4.1, 4.4.2
- 1589568 1985. Mutagenicity evaluation of metiram technical K38/33A in an in vitro sister chromatid exchange assay in Chinese hamster ovary (CHO) cells, DACO: 4.5.5, 4.4.2
- 1589569 1986. Mutagenicity evaluation of Metiram technical K38/33A in the rat bone marrow cytogenetic assay, DACO: 4.4.3
- 1589570 1985. Mutagenicity evaluation of Metiram technical K38/33A in the rat bone marrow cytogenetic assay, DACO: 4.4.3
- 1570233 1992. NTP tech report on the perinatal toxicity and carcinogenesis studies of ETU in F344/N rats and B₆C₃F₁ mice, DACO: 4.4.2, 4.4.3
- 1228706 1979. Oral toxicity study in rhesus monkeys - repeated dosage for 26 weeks with recovery period - metiram , BSF 267/78263, (includes Batches 74 and 75), DACO: 4.3.1
- 1589596 1990. Report on point mutation test carried out on CHO cells (HGPRT locus) with the test substance Metiram premix 95% with B₆C₃F₁ mice microsomal fraction, DACO: 4.8
- 1209690 1987. Report on the acute dermal irritation to the eye of the white rabbit, DACO: 4.6.4
- 1209689 1987. Report on the acute dermal irritation/corrosivity to the intact dorsal skin of the white rabbit, DACO: 4.6.4
-

-
- 1589603 1980. Report on the determination of the acute inhalation toxicity LC₅₀ of Metiram technical with 2% ETU as dust, aerosol after 4-hour exposure in Sprague-Dawley rats, DACO: 4.2.3,4.8
- 1589552 1990. Report on the sister chromatid exchange assay in bone marrow cells of the Chinese hamster with Metiram premix 95%, DACO: 4.2.3
- 1589542 1981. Report on the study of the acute oral toxicity of 'metiram technical grade' in the rat, 1981, DACO: 4.2.1
- 1589544 1974. Report on the study of the acute oral toxicity of Polyram combi, technical active ingredient, in the rat, DACO: 4.2.1
- 1589586 1988. Report on the study of the prenatal toxicity of Metiram - premix 95% in rabbits after oral administration (gavage), DACO: 4.5.3, 4.5.1
- 1589585 1988. Report on the study of the prenatal toxicity of Metiram - premix 95% in rabbits after oral administration (gavage) - Supplement, DACO: 4.5.3, 4.5.1
- 1212846 1987. Report on the subacute 21-day repeated-dose dermal toxicity study with Polyram DF in rabbits, DACO: 4.7
- 1821742 1964. Review 1964 - Polyram 80 W - acute toxicity studies of metiram in rats and mice, DACO: 4.2.1
- 1821759 1962. Review 1962 - Polyram 80 W - acute toxicity studies of metiram in rats and mice, DACO: 4.2.1
- 1821765 1966. Review 1966 - Polyram 80 W - acute toxicity studies of metiram in rats and mice, DACO: 4.2.1
- 1230459 1982. Skin sensitization of Metiram - guinea pig, DACO: 4.2.6
- 1589551 1979. Study of the acute dermal toxicity of 'metiram technical with 2% ETU' on the rat, DACO: 4.2.1
- 1589539 1992. Study of the oral toxicity of metiram premix 95% in the B₆C₃F₁ mice. Administration in the diet for 3 months, DACO: 4.2, 4.3.1
- 1209599 1986. Subacute 21-day repeated dose dermal toxicity study with Polyram DF in rabbits, DACO: 4.3.5
- 1589541 1979. The acute oral toxicity of the preparation metiram technical agent with 2% ETU in rats, Leuschner F. DACO: 4.2
- 1589562 1986. Thirteen week subchronic inhalation toxicity study on metiram in rats, DACO: 4.3.7
- 1589561 1987. Thirteen week subchronic inhalation toxicity study on metiram in rats - addendum to final report covering recovery phase, DACO: 4.3.7

- 1252882 1986. EPA Registration No. 279-2032 - Metiram (Polyram) EPA Accession No. 259892. Review and evaluation of eight different metabolism studies and a dermal absorption study in the rat, DACO: 12.5.4
- 1252893 1986. EPA Reg.No.279-2032 - Metiram (Polyram): Subchronic Toxicity in Rats. DACO: 12.5.4

ETU

N° de l'ARLA	Référence
1619137	1978. Study of Uptake and Elimination of 14c Activity After Oral Ingestion of 14c-labelled ETU and Mancozeb in the Rhesus Monkey, DACO: 4.2.9
1651466	1980. Teratology Evaluation of Dithane M-45 in the Albino Rat, DACO: 4.5.2
1619136	1982. Maximum Neonatal Dose Studies with ETU, DACO: 4.8
1619154	1983. Embryotoxicity in Rats and Rabbits from Application of Chemicals to Skin During Organogenesis, DACO: 4.5.2
1570229	1987. Dithane M-45 and ETU: 3-Month Dietary Toxicity Study in Rats - Final Report, DACO: 4.3.1
1570232	1987. ETU Dermal Penetration Study in the Rat - Final Report, DACO: 4.3.8,5.8
1619162	1990. ETU 52 Week Oral (Dietary) Toxicity Study in the Beagle Dog, DACO: 4.3.2
1570230	1991. Thirteen Week Oral Dietary Toxicity Study in the Beagle Dog, DACO: 4.3.2
1570235	1992. 104 Week Chronic Toxicity (Feeding) Study in Rats, DACO: 4.4.4
1570238	1992. Ethylene Thiourea (ETU) Two-Generation Reproduction Study in the Rat, DACO: 4.5.1
1570233	1992. NTP Tech Report on the Perinatal Toxicity and Carcinogenesis Studies of ETU in F344/n Rats and B6c3 Mice, DACO: 4.4.2,4.4.3
1570247	1984. Ethylene Thiourea: Thyroid Function in Two Groups of Exposed Workers, DACO: 4.8

B. Autres renseignements examinés**Renseignements publiés**

N° de l'ARLA	Référence
1805557	1973, Abstracts of Papers for the Twelfth Annual Meeting of The Society of Toxicology, New York, New York, March 18-22, 1973 - Toxicology and Applied Pharmacology, Volume 25, Pages 439-499, DACO: 4.8
1805547	1976, Abstracts of Papers for the Fifteenth Annual Meeting of The Society of Toxicology, Atlanta, Georgia March 14-18, 1976 - Toxicology and Applied Pharmacology, Volume 39, Pages 93-193, DACO: 4.8
1805624	1978, Teratogenicity of Ethylene Thiourea and Thyroïde Function in the Rat - Teratology, Volume 17, Pages 171-178, DACO: 4.8
1805647	Allen J.R., Van Miller J.P., Seymour J.L. 1978, Absorption, Tissue Distribution and Excretion of 14c Ethylene Thiourea by the Rhesus Monkey and Rat - Research Communications in Chemical Pathology and Pharmacology, Volume 20, Pages 109-115, DACO: 4.8
1805510	Aprea C., et al. 1997, Urinary Excretion of Ethylethiourea in Five Volunteers on a Controlled Diet (Multicentric Study) - The Science of the Total Environment, Volume 203, Pages 167-179, DACO: 4.8
1805604	Chernoff, Neil, et al., 1979, Perinatal Toxicology of Maneb, Ethylene Thiourea, and Ethylenebisisothiocyanate Sulfide in Rodents - Journal of Toxicology and Environmental Health, Volume 5, Pages 821-834, DACO: 4.8
1805515	Chhabra R.S., et al. 1991, Comparative Carcinogenicity of Ethylene Thiourea with or Without Perinatal Exposure In Rats And Mice - Fundamental and Applied Toxicology, Volume 18, Pages 405-417, DACO: 4.8
1805524	Daston G.P., et al. 1987, Magnetic Resonance Imaging of Congenital Hydrocephalus in the Rat - Fundamental and Applied Toxicology, Volume 9, Pages 415-422, DACO: 4.8
1521628	EPA. 2005, Reregistration Eligibility Decision for Mancozeb, DACO: 12.5.4
1831764	Freudenthal R.I., Kerchner G., Persing R. 1977, Dietary Subacute Toxicity of Ethylene Thiourea in the Laboratory Rat - Journal of Environmental Pathology and Toxicology, Volume 1, Pages 147-161, DACO: 4.8
1805536	Graham S.L., and Hansen W.H. 1972, Effects of Short-Term Administration of Ethylene Thiourea Upon Thyroïde Function of the Rat - Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology, Volume 7, Number 1, Pages 19-25, DACO: 4.8
1805537	Graham S.L., et al. 1973, Effects of One-Year Administration of Ethylene Thiourea Upon the Thyroïde of the Rat - Journal of Agricultural and Food Chemistry, Volume 21, Number 3, Pages 324-329, DACO: 4.8

-
- 1805539 Graham S.L., et al. 1975, Effects of Prolonged Ethylene Thiourea Ingestion on the Thyroïde of the Rat - Food and Cosmetics Toxicology, Volume 13, Pages 493-499, DACO: 4.8
- 1832667 Inazawa K., et al., 1993, Relationsihp Between Pharmacokinetic Parameters and Teratogenicity of ETU in Rat Embryos - Teratology, Volume 48, Number 5, Page 530, DACO: 4.8
- 1805544 International Agency for Research on Cancer, 2001, Iarc Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans, Volume 79, Pages 659-701, DACO: 4.8
- 1805550 Iverson F., Khera K.S., Hierlihy S.L. 1979, In Vivo and In Vitro Metabolism of Ethylene Thiourea in the Rat and the Cat - Toxicology and Applied Pharmacology, Volume 52, Pages 16-21, DACO: 4.8
- 1570258 JMPR. 1993, JMPR Review, DACO: 12.5.4
- 1805649 Khera K.S. 1973, Ethylene Thiourea: Teratogenicity Study in Rats and Rabbits, Teratology, Volume 7, Pages 243-252, DACO: 4.8
- 1805631 Khera K.S. 1987, Ethylene Thiourea: A Review of Teratogenicity and Distribution Studies and an Assessment of Reproduction Risk - CRC Critical Reviews in Toxicology, Volume 18, Issue 2, Pages 129-139, DACO: 4.8
- 1805636 Khera K.S. and Iverson F. 1978, Toxicity of Ethylene Thiourea in Pregnant Cats - Teratology, Volume 18, Pages 311-314, DACO: 4.8
- 1805559 Khera K.S. and Tryphonas L. 1977, Ethylene Thiourea-Induced Hydrocephalus: Pre- and Postnatal Pathogenesis in Offspring from Rats Given a Single Oral Dose During Pregnancy - Toxicology and Applied Pharmacology, Volume 42, Pages 85-97, DACO: 4.8
- 1805635 Khera K.S. and Tryphonas L. 1985, Nerve Cell Degradation and Progency Survival Following Ethylene Thiourea Treatment During Pregnancy in Rats - Neuro Toxicology, Volume 6, Number 3, Pages 97-102, DACO: 4.8
- 1805560 Kurttio P., Vartiainen T., Savolainen K. 1990, Environmental and Biological Monitoring of Exposure to Ethylenebisdithiocarbamate Fungicides and Ethylene Thiourea - British Journal of Industrial Medicine, Volume 47, Pages 203-206, DACO: 4.8
- 1805627 Kurttio P. and Savolainen K. 1990, Ethylene Thiourea in Air and in Urine as an Indicator of Exposure to Ethylenebisdithiocarbamate Fungicides - Scandinavian Journal of Work, Environment and Health, Volume 16, Number 3, Pages 203-207, DACO: 4.8
- 1805625 Lewerenz H.J. and Bleyl D.W.R. 1980, Postnatal Effects of Oral Administration of Ethylene Thiourea to Rats During Late Pregnancy - Archives of Toxicology, Supplement Number 4, Pages 292-295, DACO: 4.8
- 1805563 Lewerenz H.J. and Plass R. 1984, Contrasting Effects of Ethylene Thiourea on Hepatic Monooxygenases in Rats and Mice, Archives of Toxicology, Volume 56, Pages 92-95, DACO: 4.8
-

-
- 1805564 Matsushita T., Arimatsu Y., Nomura S. 1976, Experimental Study on Contact Dermatitis Caused by Dithiocarbamates Maneb, Mancozeb, Zineb, and Their Related Compounds - International Archives of Occupational and Environmental Health, Volume 37, Pages 169-178, DACO: 4.8
- 1805566 Meneguz A. and Michalek H. 1987, Effect of Zineb and its Metabolite, Ethylene Thiourea, on Hepatic Microsomal Systems in Rats and Mice - Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology, Volume 38, Pages 862-867, DACO: 4.8
- 1805569 Newsome W.H. 1974, The Excretion of Ethylene Thiourea by Rat and Guinea Pig - Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology, Volume 11, Number 12, Pages 174-176, DACO: 4.8
- 1805608 Ruddick J.A., Newsome W.H. and Iverson F. 1979, A Comparison of the Distribution, Metabolism and Excretion of Ethylene Thiourea in the Pregnant Mouse and Rat - Teratology, Volume 16, Pages 159-162, DACO: 4.8
- 1805574 Saillenfait A.M., et al. 1991, Difference in the Developmental Toxicology of Ethylene Thiourea and Three Non-substituted Thiourea Derivatives in Rats - Fundamental and Applied Toxicology, Volume 17, Pages 399-408, DACO: 4.8
- 1805607 Savolainen K., et al. 1989, Ethylene Thiourea as an Indicator of Exposure to Ethylenebis(dithiocarbamate) Fungicides - Archives of Toxicology Supplement 13, Pages 120-123, DACO: 4.8
- 1805575 Savolainen K. and Pyysalo H. 1979, Identification of the Main Metabolite of Ethylene thiourea in Mice - Journal of Agricultural and Food Chemistry, Volume 27, Number 6, Pages 1177-1181, DACO: 4.8
- 1805578 Steenland K., et al. 1997, Thyroid Hormones and Cytogenetic Outcomes in Backpack Sprayers Using Ethylenebis(dithiocarbamate) (EBDC) Fungicides in Mexico - Environmental Health Perspectives, Volume 105, Number 10, Pages 1126-1130, DACO: 4.8
- 1805579 Stula E.F. and Krauss W.C. 1977, Embryotoxicity in Rats and Rabbits from Cutaneous Application of Amide-Type Solvents and Substituted Ureas - Toxicology and Applied Pharmacology, Volume 41, Pages 35-55, DACO: 4.8
- 1805594 Teramoto S., et al. 1977, Teratogenicity Studies with Ethylene Thiourea in Rats, Mice and Hamsters - Congenital Anomalies, Volume 18, Pages 11-17, DACO: 4.8

Exposition par le régime alimentaire

A. Études et renseignements soumis par le titulaire (sources inédites)

N° de l'ARLA	Référence
1589620	1990. Executive Summary of Metiram Hen Metabolism Studies Conducted by the Metiram Task Force. DACO: 6.2
1589621	1990. Metabolism of 14C-Metiram Complex in Laying Hens Analysis and Quantitation of Metabolites and/or the Corresponding Natural Products in Eggs and Tissues. DACO: 6.2
1589623	1989. Metabolism of 14C-Metiram complex in lactating goats - Analysis and quantification of metabolites and/or the corresponding natural products in milk and tissues. DACO: 6.2
1589631	1988. Metabolism feeding study in laying hens using 14C-Metiram. DACO: 6.2
1589633	1986. The biokinetics and metabolism of Metiram complex in laying hens - Part I: Biokinetics. DACO: 6.2
1589635	1986. The biokinetics and metabolism of Metiram complex in lactating goats. DACO: 6.2
1589636	1990. Metabolism of 14C-Metiram Complex in Potatoes - Nature of Residue in Potatoes: Analysis and Quantitation of Metabolites. DACO: 6.3
1589637	1990. Metabolism of 14C-Metiram complex in potatoes - Nature of the residue in potatoes: Analysis and quantitation of metabolites. DACO: 6.3
1589638	1986. Study on the metabolism of the Metiram complex (thiocarbonyl-14C-labelled) in apples. DACO: 6.3
1589639	1986. Study on the metabolism of the Metiram complex (thiocarbonyl-14C-labelled) in potatoes. DACO: 6.3
1589640	1986. Study on the metabolism of the Metiram complex (ethylene-14C-labelled) in apples. DACO: 6.3
1589641	1986. Study on the metabolism of the Metiram complex (ethylene-14C-labelled) in potatoes. DACO: 6.3
1139094	1989. Establishment of an In Vivo Metabolic Conversion Factor of 7.5% for All Ethylene Bis(Dithio) Carbamates [EBDCs] when Converting EBDCs to Ethylene Thiourea and Recalculations of the Previously Considered 20% In Vivo Conversion/Exposure Factor (U.S DATA) (005425;D-11215). DACO: 6.4
1203441	1985. Biokinetics and Metabolism of 14C-Metiram in the Rat. DACO: 6.4
1147840	1977. Summaries- EBDC and ETU (Residues). DACO: 7.1

-
- 1147842 Uses and Benefits of Ethylenebisdithiocarbamates (EBDC's) Particularly Dithane M-45, as Agricultural Fungicides (By S.F. Krzeminski)(EBDC/ETU). DACO: 7.1
- 1657045 1978. Method of analysis for the determination of Metiram and other Dithiocarbamate residues in plant material (salad, cucumbers, tomatoes, apples, grapes, currants, cereals, cherries, plums, hops, Brussels sprouts, beans, celery). DACO: 7.2
- 1657046 1992. Methods for the determination of residues of metiram and its metabolite ETU in various crops. DACO: 7.2
- 1657047 1999. Validation of BASF method 135/2 for the determination of Metiram in animal matrices (liver, muscle). DACO: 7.2
- 1657048 1999. Validation of DFG method S 15 for the determination of Metiram in various plant materials. DACO: 7.2
- 1657049 1985. Metiram - GC determination - Hen: eggs, muscle, skin and fat, liver, feed; Cow: milk, muscle, fat, liver, kidney, urine, molasses. DACO: 7.2
- 1657050 1985. Amendment method No. 135/1: Metiram - UV spectroscopic determination - Eggs, urine (cow), molasses. DACO: 7.2
- 1657051 1991. Analysis of ethylenebisdithiocarbamate fungicides by high performance liquid chromatography. DACO: 7.2
- 1657052 1988. Determination of the Characteristics of Metiram When Subjected to Analysis by the United States Food and Drug Administration (FDA) Multi-Residue Protocols I, II, III and IV (40 CFR 158.125). DACO: 7.2
- 1657053 1988. Determination of the Characteristics of Ethylene Thiourea When Subjected to Analysis by the United States Food and Drug Administration (FDA) Multi-Residue Protocols I, II, III and IV (40 CFR 158.125). DACO: 7.2
- 1657055 1988. Storage Stability of Metiram and Ethylene Thiourea in Frozen Apple Processed Commodities. DACO: 7.2
- 1434145 1993. Summary of Recent Global EBDC/ETU Residue Information for EBDC Fungicides. Submitted by the EBDC/ETU Task Force for 1993 JMPR Review of ETU. DACO: 7.3
- 1657056 1988. Storage Stability of Metiram and Ethylene Thiourea in Frozen Potato Processed Commodities. DACO: 7.3
- 1657057 1988. Storage Stability of Metiram and Ethylene Thiourea in Frozen Tomatoes. DACO: 7.3
- 1657058 1988. Storage Stability of Metiram and Ethylene Thiourea in frozen Potatoes. DACO: 7.3
- 1657059 1988. Storage Stability of Metiram and Ethylene Thiourea in Frozen Apples. DACO: 7.3
-

-
- 1657060 1988. Storage Stability of Metiram and Ethylene Thiourea in Frozen Sugar Beets. DACO: 7.3
- 1657061 1988. Metiram and Ethylene Thiourea: Summary of Storage Stability in Frozen Raw Agricultural Commodities and Processed Commodities. DACO: 7.3
- 1657062 Metiram and Ethylene Thiourea: Summary of Storage Stability Studies in Animal Commodities Including Sample Histories for Metiram Dairy Cattle and Poultry Feeding Studies. DACO: 7.3
- 1657064 1988. Metiram: Storage Stability of Weathered Residues in Potatoes Treated by Ground Equipment in Maine. DACO: 7.3
- 1657067 1988. Storage Stability of Weathered Residues in Apples Treated by Ground Equipment in North Carolina and New York. DACO: 7.3
- 1657068 1988. Determination of the Stability of Metiram and Ethylene Thiourea in/on Animal Products. DACO: 7.3
- 1657069 1988. Storage Stability of Metiram and Ethylene Thiourea in Frozen Apples: Addendum: Three Month Ethylene Thiourea Stability. DACO: 7.3
- 1657070 1988. Storage Stability of Metiram and Ethylene Thiourea in Frozen Sugar Beets Addendum: Three Month Ethylene Thiourea Stability. DACO: 7.3
- 1657073 1988. Storage Stability of Metiram and Ethylene Thiourea in Frozen Potatoes: Addendum: Three Months Ethylene Thiourea Stability. DACO: 7.3
- 1657074 1988. Storage Stability of Metiram and Ethylene Thiourea in Frozen Potato Processed Commodities: Addendum: Three Month Metiram and Ethylene Thiourea Stability: Potato Chips and Granules. DACO: 7.3
- 1657077 1988. Storage Stability of Metiram and Ethylene Thiourea in Frozen Apple Processed Commodities. DACO: 7.3
- 1657078 1988. Storage Stability of Metiram and Ethylene Thiourea in Frozen Apple Processed Commodities. DACO: 7.3
- 1657082 1988. Storage Stability of Metiram and Ethylene Thiourea in Frozen Peanut Nutmeat and Hulls. DACO: 7.3
- 1657084 1988. Determination of the Stability of Metiram and Ethylene Thiourea Residues in/on Animal Products. DACO: 7.3
- 1657085 1988. Storage Stability of Metiram and Ethylene Thiourea in Frozen Apple Processed Commodities - Metiram and Ethylene Thiourea Stability in Wet and Dry Apple Pomace. Addendum to MRID 40540002. DACO: 7.3
- 1657086 1989. Storage Stability of Metiram and Ethylene Thiourea in Frozen Apple Processed commodities. DACO: 7.3
-

-
- 1657087 1989. Storage stability of Metiram and Ethylene Thiourea in Frozen Potato Processed Commodities: Metiram and Ethylene Thiourea Stability in Wet and Dry Potato Peel. DACO: 7.3
- 1657088 1989. Storage Stability of Residues in Sugar Beet Processed Commodities. DACO: 7.3
- 1657089 1989. Storage Stability of Metiram and Ethylene Thiourea in Frozen Pecan Nutmeat. DACO: 7.3
- 1657090 1989. Storage Stability of Metiram and Ethylene Thiourea in Frozen Apples: Addendum twelve month Ethylene thiourea and Metiram study. DACO: 7.3
- 1657091 1989. Storage Stability of Metiram and Ethylene Thiourea in Frozen Sugar Beets. Twelve Month Metiram and Ethylene Thiourea Stability. DACO: 7.3
- 1657093 1989. Storage Stability of Metiram and Ethylene Thiourea in Frozen Potatoes: Addendum: Twelve Month Metiram and Ethylene Thiourea Stability. DACO: 7.3
- 1657094 1989. Storage Stability of Metiram and Ethylene Thiourea in Frozen Tomatoes. DACO: 7.3
- 1657096 1989. Storage Stability of Metiram and Ethylene Thiourea in Frozen Apple Processed Commodities. DACO: 7.3
- 1657099 1989. Storage Stability Study: Determination of the Stability of Weathered Metiram Residues on Apples. DACO: 7.3
- 1657100 1989. Storage Stability of Metiram and Ethylene Thiourea in Frozen Potato Processed Commodities. DACO: 7.3
- 1657101 1989. Storage Stability of Residues in Tomato Processed Commodities. DACO: 7.3
- 1657102 1991. Determination of the stability of ethylene thiourea residues in produce bananas. DACO: 7.3
- 1657103 1994. Storage stability of metiram in white grapes. DACO: 7.3
- 1657104 1995. Summary of residue data: Metiram in 'pome fruit' (apples). DACO: 7.4
- 1657105 1995. Summary residue data: Metiram in 'stone fruit' (cherries, plums). DACO: 7.4
- 1657106 1995. Summary of residue data: Metiram in grapes. DACO: 7.4
- 1657107 1995. Summary of residue data: Metiram in 'celery'. DACO: 7.4
- 1657108 1995. Summary of residue data: Metiram in 'Brassica vegetables' (head cabbage, red cabbage and cauliflower). DACO: 7.4
- 1657109 1995. Summary of residue data: Metiram in 'legume vegetables' (beans). DACO: 7.4
- 1657110 1995. Summary of residue data: Metiram in 'hops'. DACO: 7.4
- 1657111 1995. Summary of residue data: Metiram in 'cereals'. DACO: 7.4
-

-
- 1657114 1986. Determination of residues of Polyram and ethylene thiourea in apples. DACO: 7.4
- 1657115 1986. Determination of residues of Polyram and ethylene thiourea in potato process samples. DACO: 7.4
- 1657116 1986. Determination of residues of Polyram and ethylene thiourea in apples and process fractions. DACO: 7.4
- 1657117 1987. The determination of residues of metiram in the eggs and tissues of the laying hen following oral gavage of metiram complex. DACO: 7.4
- 1657118 1988. Metiram and Ethylene Thiourea: Magnitude of the Residue in Potatoes Teated by Ground Equipment in Colorado, Idaho, Maine, Michigan, North Dakota, Oregon, and Wisconsin. DACO: 7.4
- 1657119 1988. Metiram and ETU: Residues in Commodities Processed From Potatoes Treated by Ground Equipment in Idaho. DACO: 7.4
- 1657120 1988. Metiram and Ethylene Thiourea: Magnitude of the Residue in Pecans Treated by Ground Equipment in Arizona, Louisiana, and Oklahoma. DACO: 7.4
- 1657121 1988. Metiram and Ethylene Thiourea: Magnitude of the Residue in Peanuts Treated by Ground Equipment in Georgia, North Carolina, Oklahoma, South Carolina, Texas, and Virginia. DACO: 7.4
- 1657122 1988. Metiram and Ethylene Thiourea: Magnitude of the Residue in Tomatoes Treated by Ground Equipment in California, Florida, Indiana, Ohio, New Jersey, and South Carolina. DACO: 7.4
- 1657124 1988. Metiram and Ethylene Thiourea: Magnitude of the Residue in Sugar Beets Treated by Ground Equipment in California, Idaho, Michigan, North Dakota, and Nebraska. DACO: 7.4
- 1657125 1988. Metiram and Ethylene Thiourea: Magnitude of the Residue in Apples Treated by Ground Equipment in California, Michigan, North Carolina, New York, Oregon, Virginia, and Washington. DACO: 7.4
- 1657127 1989. Residues in Commodities Processed from Sugar Beets Treated by Ground Equipment in North Dakota and Idaho. DACO: 7.4
- 1657130 1989. Residues in Peanuts Treated at Exaggerated Rates by Ground Equipment in Georgia. DACO: 7.4
- 1657132 1989. Magnitude of the Residue in or on Apples Treated by Aerial and Ground Equipment in California. DACO: 7.4
- 1657135 1989. Residues in Commodities Processed from Tomatoes Treated by Ground Equipment in California: Addendum to File/Issue No 40-MET/89061. DACO: 7.4
- 1657137 1989. Magnitude of the Residues in Pecans Treated by Ground Equipment in Georgia. DACO: 7.4
-

-
- 1657138 1989. Magnitude of the Residue in or on Tomatoes Treated by Aerial and Ground Equipment in California. DACO: 7.4
- 1657139 1989. EBDC/ETU National Food Survey. DACO: 7.4
- 1657143 1989. EBDC/ ETU National Food Survey. DACO: 7.4
- 1657144 1990. EBDC/ETU National Food Survey second interim. DACO: 7.4
- 1657149 1990. EBDC/ETU National Food Survey. DACO: 7.4
- 1657156 1990. Raw Almonds and Bananas, Raw and Processed: Apples and Grapes. DACO: 7.4
- 1657160 1990. EBDC/ETU National Food Survey: Grape and Apple Storage Stability Study. DACO: 7.4
- 1657161 1990. Metiram: Nature of the residue in apples. DACO: 7.4
- 1657164 1989. Metiram: Nature of the Residue in Potatoes. DACO: 7.4
- 1657165 1990. Metiram + Ethylene Thiourea / Apple Field Study - Early season treatment through full bloom. DACO: 7.4
- 1657168 1991. Mancozeb and Metiram Apple Field Study. DACO: 7.4
- 1657169 EBDC/ETU National Food Survey Data Requirement EBDC Data Call-In Notice of March 10, 1989 Addendum to Fourth Quarter and Interim final Report (MRID 41643601). DACO: 7.4
- 1657170 1991. Studies to Determine the Decline of EBDCs in Stored Grapes and Potatoes. DACO: 7.4
- 1657173 1991. EBDC/ETU Consumer Practice Study. DACO: 7.4
- 1657176 1991. Mancozeb and Metiram Apple Field Study: Storage Stability Study. DACO: 7.4
- 1657177 1996. EBDC Residues - Commercial Apple Preparation. DACO: 7.4
- 1657179 1998. Raw agricultural commodity (RAC) residue trials of Polyram 80DF Fungicide on Bananas. DACO: 7.4
- 1657180 2000. Study on the residue behaviour of BAS 500 F and metiram in grapes after treatment with BAS 518 00 F, BAS 500 00 F and BAS 222 28 F under field conditions in Germany, France and Spain. DACO: 7.4
- 1657181 1998. Determination of the residues of metiram and ETU in grapes and in processing products following treatment with BAS 222 28 F under field conditions in Spain. DACO: 7.4
- 1657183 1998. Determination of the residues of metiram and ETU in red wine grapes and in processing products following treatment with BAS 222 28 F under field conditions in France. DACO: 7.4
-

-
- 1657184 1974. Residues of dithiocarbamate fungicides and their metabolites on plant foods. DACO: 7.4
- 1657185 2005. Magnitude of metiram residues in bananas for import tolerance. DACO: 7.4
- 1657192 1991. EBDC/ETU National Food Survey. DACO: 7.4
- 1657194 2004. Study on the residue behaviour of BAS 500 F and metiram in grapes after treatment with BAS 518 00 F, BAS 500 00 F and BAS 222 28 F under field conditions in Germany, France and Spain. DACO: 7.4
- 1657196 1989. Metiram: Nature of residues in potatoes; Metiram and Ethylene thiourea residues. DACO: 7.4
- 1137432 1990. Mancozeb and Metiram Apple Field Study (ETU 91-02)(EBDC Products)
- 1137433 1990. Mancozeb and Metiram Apple Field Study (ETU 90-13) (EBDC Products)
- 1137434 1990. Mancozeb Raw Grape Monitoring Study (Jo 91-1)(EBDC Products)
- 1141953 Residues: EBDC/ETU National Food Survey (Almonds, Apples, Bananas, Green/Dry Beans, Broccoli, Corn, Cucumbers, Grapes, Lettuce, Meat, Milk, Onions, Potatoes, Tomatoes)
- 1141955 EBDC/ETU National Food Survey (Residues) (Green/Dry Beans, Broccoli, Celery, Corn, Cucumbers, Lettuce, Meat, Milk, Onions, Potatoes, Tomatoes)
- 1145270 1990. Response to EPA's Pd2/3 Dietary Exposure Estimate for Mancozeb and ETU. S. Matthew Cairns, March 20 (Opp30000/53;34-90-17)(EBDC).
- 1230855 1990. Registrants of EBDC Fungicides National Food Survey to Determine the Residues EBDC and its Common Metabolite ETU in Foods as Purchased From Grocery Stores Across the United States. DACO:7.4.2
- 1130357 1990. EBDC Market Basket Survey Third Interim Report. DACO:7.4.2
- 1138988 1989. Maneb (014505) Additional Residue Data Submitted in Response to the Maneb Special Review (Storage Stability) Data Call in Notice of 3/31/87 (D-11210)(EBDC) (U.S Data). DACO:7.4.2
- 1138989 1989. Metiram (014601) Additional Residue/Storage Stability and Processing Data Submitted in Response to the Metiram Special Review (U.S Data)(D-11211)(EBDC). DACO:7.4.2
- 1138991 1989. Revised Dietary Exposure Analysis for Mancozeb and ETU; Residue Data Submitted in Response to the Mancozeb Registration Standard (4/1/87)(D-11212)(U.S. Data)(EBDC). DACO:7.4.2
- 1657197 1991. 14C-Metiram Confined Rotational Crop Study. DACO: 7.4
-

-
- 1657198 1994. Determination of residues of metiram (CS2 and ETU) in tomatoes following treatment with Polyram DF (= BAS 222 28 F) under field conditions in Italy, 1992 and in industrial tomatoes processing products. DACO: 7.4
- 1657199 1994. Determination of residues of metiram (CS2 and ETU) in apples following treatment with Polyram DF (= BAS 222 28 F), under field conditions in Italy and in industrial apples processing products. DACO: 7.4
- 1657200 1994. Determination of residues of metiram (CS2 and ETU) in grapes following treatment with Polyram DF (=BAS 222 28 F) under field conditions in Italy and in industrial grape processing products. DACO: 7.4
- 1657201 1988. Metiram and ETU: Residues in Commodities Processed from Apples Treated by Ground Equipment in Washington. DACO: 7.4
- 1657202 1994. Mancozeb and Metiram Apple Residue Studie. DACO: 7.4
- 1657212 1996. Mancozeb and Metiram Apple Processing Study. DACO: 7.4
- 1657216 1996. Determination of residues of metiram and mancozeb, resp. (CS2 and ETU) in tomatoes and its processing products following applications with Polyram DF (BAS 222 28 F) and Dithane M 45 (BAS 266 00 F) resp. under field conditions in Italy. DACO: 7.4
- 1750981 1998. Determination of the residues of metiram and ETU in grapes and in processing products following treatment with BAS 222 28 F under field conditions in Spain. DACO: 7.4
- 1750982 1998. Determination of the residues of metiram and ETU in red wine grapes and in processing products following treatment with BAS 222 28 F under field conditions in France. DACO: 7.4
- 1750983 2002. Study on the residue behaviour of metiram in head lettuce and its processing products after application of BAS 222 28 F under field conditions in Germany and the Netherlands. DACO: 7.4
- 1750984 1994. Determination of residues of metiram (CS2 and ETU) in tomatoes following treatment with Polyram DF (= BAS 222 28 F) under field conditions in Italy and in industrial tomatoes processing products. DACO: 7.4
- 1750985 1994. Determination of residues of metiram (CS2 and ETU) in apples following treatment with Polyram DF (= BAS 222 28 F) under field conditions in Italy and in industrial apples processing products. DACO: 7.4
- 1750986 1994. Determination of residues of metiram (CS2 and ETU) in grapes following treatment with Polyram DF (=BAS 222 28 F) under field conditions in Italy and in industrial grape processing products. DACO: 7.4
- 1750987 1996. Determination of residues of metiram and mancozeb, resp. (CS2 and ETU) in tomatoes and its processing products following applications with Polyram DF (BAS 222 28 F) and Dithane M 45 (BAS 266 00 F) resp. under field conditions in Italy. DACO: 7.4
- 1750988 1996. Mancozeb and Metiram Apple Processing Study. DACO: 7.4
-

-
- 1750990 2002. Determination of the residues of metiram and ETU in cherries and processed products following treatment with BAS 222 28 F under field conditions in Germany. DACO: 7.4
- 1750994 2002. Determination of the residues of metiram and ETU in plums and processed products following treatment with BAS 222 28 F under field conditions in Germany. DACO: 7.4
- 1750995 2002. Determination of the residues of metiram and ETU in tomatoes and processed products following treatment with BAS 222 28 F in greenhouses in Germany, the Netherlands and Belgium. DACO: 7.4
- 1750997 2002. Study on the residue behaviour of metiram in grapes and grape process fractions after application of BAS 222 28 F under field conditions in Germany. DACO: 7.4
- 1750998 2007. Study on the residue behaviour of metiram in onions and processed products after treatment with BAS 222 28 F under field conditions in Germany. DACO: 7.4
- 1751003 2007. Study on the residue behaviour of metiram in gherkins and processed products after treatment with BAS 222 28 F under field conditions in Germany. DACO: 7.4
- 1751009 1988. Storage stability of metiram and ethylene thiourea in frozen apple processed commodities. DACO: 7.4
- 1751011 1988. Storage stability of metiram and ethylene thiourea in frozen sugar beets - Addendum: Three month ethylene thiourea stability. DACO: 7.4
- 1657217 1986. Residues of metiram in milk and tissues of dairy cows. DACO:7.5
- 1657218 1986. Residues of ETU (ethylene thiourea) in milk and tissues of dairy cows following oral administration of metiram. DACO:7.5
- 1657219 1986. Residues of metiram in milk and tissues of dairy cows. DACO:7.5
- 1657220 1986. The determination of residues of metiram in the eggs and tissues of the laying hen following oral gavage of metiram. DACO:7.5
- 1657222 1987. The determination of ethylene thiourea (ETU) residues in the eggs and tissues of the laying hen following oral administration of metiram complex. DACO:7.5
- 1657223 1989. Metiram and Ethylene Thiourea Residue Analysis: Analysis of Tissues and Eggs from Laying Hens Dosed with 14-C. DACO:7.5
- 1147841 A Study of the Effect of Cooking and Processing on the Production of the Ethylene Thiourea in Foods Commercially Treated with Dithane M-45 (Mancozeb)(Etdu+ETU). DACO:7.8
- 1657224 1975. IUPAC Commission on Terminal Residues. DACO:7.8
- 1657225 2005. Metiram and Metiram-based total ETU in imported bananas: Dietary exposure and risk analysis. DACO:7.8
-

- 1239946 2004. Mancozeb, Maneb and Metiram: Revised Aggregate Dietary Assessment of the Common Metabolite Degradate Ethylene Thiourea (ETU) to Support Reregistration including Aggregate ETU Drinking Water Assessment. DACO: 12.5.5

B. Autres renseignements examinés

Renseignements publiés

N° de l'ARLA	Référence
2169342	Kaars Sijpesteijn, A., and Vonk, J.W., 1974 Environ. Qual. Safety, 3 (Suppl.), 57-61.
1836477	Onley, J.H, Giuffrida, L., Ives, N.F., Watts, R.R. and Storherr, R.W. 1977, Gas-liquid chromatography and liquid chromatography of ethylene thiourea in fresh vegetable crops, fruits, milk and cooked foods. J. Assoc. Off. Anal. Chem.# 60:1105-1110.
1836477	Onley, J.H. 1977, Gas-liquid chromatographic method for determining ethylene thiourea in potatoes, spinach, apple sauce, and milk; collaborative study. J. Assoc. Off. Anal. Chem., 60:1111-1115,
2168732	Otto, S., Keller, W., and Drescher, N. 1977, A new gas chromatographic determination of ethylene thiourea residues without derivatisation. J. Environ. Sci. Hlth., B 12(3):179-191.

Exposition en milieu professionnel et autre que professionnel (résidentiel)

A. Études et renseignements soumis par le titulaire (sources inédites)

N° de l'ARLA	Référence
1570232	1987. ETU dermal penetration study in the rat. Report Number 85R-206. d. DACO: 4.3.8/5.8
1758385	1989. Dislodgeable foliar residues of Polyram 80WP Fungicide applied to apples in California, Project No. 28288. DACO: 5.9

B. Autres renseignements examinés

Renseignements publiés

N° de l'ARLA	Référence
1824998	U.S. EPA. 2005. Reregistration Decision (RED) for Metiram. August, 2005. DACO: 12.5.8

Renseignements inédits

N° de l'ARLA	Référence
1252882	1986. US EPA DER of "Dermal absorption of metiram in rats." EPA # 68-02-4225. DACO 12.5.4

Environnement

A. Études et renseignements soumis par le titulaire (sources inédites)

N° de l'ARLA	Référence
1589645	1985. Hydrolysis of the EBDC fungicide Metiram-complex, DACO: 8.2.3.2
1589648	1986. Soil photolysis of the EBDC fungicide 'Metiram-complex', DACO: 8.2.3.3.1
1589649	2003. Degradation of BAS 22F (Metiram) in Water/sediment systems under aerobic conditions: Final report, DACO: 8.2.3.3.1,8.2.3.3.2
1589650	1985. Water photolysis of the EBDC fungicide Metiram-complex, DACO: 8.2.3.3.2
1589657	1985. Water photolysis of the EBDC fungicide Metiram-complex, DACO: 8.2.3.3.2
1589658	2002. Aerobic metabolism of BAS 222F (Metiram) in cashmere soil: Final Report, DACO: 8.2.3.4.2
1589661	1986. Addendum to lab.report No. 2208: Aerobic biodegradation of the EBDC fungicide 'Metiram-complex' in soil, DACO: 8.2.3.4.2
1589663	1990. Anaerobic metabolism studies of Metiram, DACO: 8.2.3.4.4
1589664	1985. Soil metabolism of Metiram under aerobic and anaerobic conditions - Mineralization – Leaching of 30 days aerobically aged residues, DACO: 8.2.3.5.2,8.2.3.5.4
1589667	1990. Dissipation in Soil After Application to Sugar Beets in New York by Ground Equipment, 1988-1989, DACO: 8.3.2.2
1589671	1981. Behaviour of pesticides in water, Hydrolytical Stability: Metiram, DACO: 8.5
1589679	1988. Leaching Characteristics of Parent Metiram, DACO: 8.6
1723288	2000. Aerobic soil metabolism of (14C) metiram in soil, DACO: 8.2.3.4.2
1589683	1985. Toxicity test on earthworms <i>Eisenia fetida</i> (SAVIGNY) in artificial soil, DACO: 9.2.3
1589687	1997. Determination of the acute effect of BAS 222 28 F on the swimming ability of the water flea <i>Daphnia magna</i> STRAUS, DACO: 9.3.2

-
- 1589690 1997. Determination of the chronic effect of BAS 222 28 F on the reproduction of the water flea *Daphnia magna* STRAUS in a flow through system, DACO: 9.3.2
- 1589691 1994. Amendment to final report project number 94/0839/50/1: Determination of the acute toxicity of BAS 222 28 F to the water flea *Daphnia magna* STRAUS, DACO: 9.3.2
- 1589692 1994. Determination of the acute toxicity of BAS 222 28 F to the water flea *Daphnia magna* STRAUS, DACO: 9.3.2
- 1589694 1990. Determination of the longterm effect of Polyram WG BAS 222 28 F Prod.-Nr. 81708 on the parthenogenetic reproduction rate of the waterflea *Daphnia magna* for 21 js, DACO: 9.3.3
- 1589696 2002. Effect of multiple applications of BAS 222 28 F on the rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) in a chronic, juvenile growth test, DACO: 9.5.2.1
- 1589697 1995. Amendment to report of Oct. 14, 1994: Acute toxicity study on the rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss* WALBAUM 1792) of BAS 222 28 F in a flowthrough system (96 hours), DACO: 9.5.2.1
- 1589698 1994. Acute toxicity study on the rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss* WALBAUM 1792) of BAS 222 28 F in a flow-through system (96 hours), DACO: 9.5.2.1
- 1589701 1996. BAS 222 28 F -Acute toxicity study on the bluegill sunfish (*Lepomis macrochirus* RAF.) in a flow-through system (96 hours), DACO: 9.5.2.2
- 1589702 1988. Acute Toxicity of 14 C-Metiram to Bluegill Sunfish (*Lepomis macrochirus*), 1988, DACO: 9.5.2.2
- 1589703 1974. Eight-day dietary LC50 – Bobwhite quail, DACO: 9.6.2.1
- 1589704 1989. Metiram Premix 95% Toxicity and Reproduction Study in Bobwhite Quail, DACO: 9.6.2.4
- 1589705 1988. Metiram Technical: 21 - Day Acute Oral LD50 Study in Bobwhite Quail, DACO: 9.6.2.4
- 1589706 1992. One-generation reproduction study with Metiram-Premix (BAS 222 29 F) on the mallard duck (*Anas platyrhynchos* L.) by administration in the diet, DACO: 9.6.2.5
- 1589709 1998. BAS 222 28 F - One-generation reproduction study on the bobwhite quail (*Colinus virginianus*) by administration in the diet, DACO: 9.6.3.1
- 1589710 1989. One-generation reproduction study with Metiram premix 95% on the mallard duck (*Anas platyrhynchos* L.) by administration in the diet, DACO: 9.6.3.2
- 1589711 1990. Effect of BAS 222 28 F on the growth of the green alga *Ankistrodesmus bibraianus*, DACO: 9.8.2
- 1589712 1985. Effect of Metiram on the growth of the green alga *Chlorella fusca*, DACO: 9.8.2
-

- 1619165 2008. Ethylene Thiourea - Acute Toxicity to Mysids (*Americamysis bahia*) Under Static Conditions, Following OPPTS Guideline 850.1035, DACO: 9.4.2
- 1619166 2008. Ethylene Thiourea - Acute Toxicity to Eastern Oyster (*Crassostrea virginica*) Under Flow-Through Conditions, Following OPPTS Guideline (Draft) 850.1025, DACO: 9.4.4
- 1619167 2008. Ethylene Thiourea - Acute Toxicity to Bluegill Sunfish (*Lepomis macrochirus*) Under Static Conditions, Following OPPTS Draft Guideline 850.1075, DACO: 9.5.2.2
- 1619168 2008. Ethylene Thiourea - Acute Toxicity to Sheepshead Minnow (*Cyprinodon variegatus*) Under Static Conditions, Following OPPTS Draft Guideline 850.1075, DACO: 9.5.2.4
- 1619169 2008. Ethylene Thiourea - 7-Day Toxicity Test with Duckweed (*Lemna gibba*) Following OPPTS Draft Guideline 850.4400, DACO: 9.8.5
- 1639672 1990. Toxicity test with earthworm *Eisenia fetida* in artificial soil, DACO: 9.2.3
- 1639673 1987. Results of the laboratory investigation of BAS 222 28 F on toxicity to bees, DACO: 9.2.4.1
- 1639675 1995. Effect of BAS 222 28 F on the mortality of the spider genus *Pardosa* in a laboratory test, DACO: 9.2.5
- 1639692 2000. Toxicity of Polyram WG to *Chrysoperla carnea*, DACO: 9.2.5
- 1639693 2000. Effect of BAS 222 28 F on the predatory mite *Typhlodromus pyri* (Acari: Phytoseiidae) in a laboratory trial (multiple dose test), DACO: 9.2.5
- 1639694 1995. Effect of BAS 222 28 F on the parasitoid *Aphidius rhopalosiphi* in laboratory trials, DACO: 9.2.6
- 1639695 1981. Determination of the acute toxicity of Metiram BAS 222-F to the waterflea *Daphnia magna* STRAUS, DACO: 9.3.2
- 1645224 1974. Eight-Day Dietary LC50- Mallard Ducks Polyram 80 WP Final Report, DACO: 9.6.2.2

B. Autres renseignements examinés

Renseignements publiés

N° de l'ARLA	Référence
1307578	Giroux, I., 1998, Ministère de l'Environnement et de la Faune du Québec, Suivi environnemental des pesticides dans des régions de vergers de pommiers; Rapport d'échantillonnage de petits cours d'eau et de l'eau souterraine au Québec en 1994, 1995 et 1996, DACO: 8.6

-
- 1307581 Giroux, I., 1998, Ministère de l'Environnement et de la Faune du Québec, Direction des écosystèmes aquatiques, Impact de l'utilisation des pesticides sur la qualité de l'eau des bassins versants des rivières Yamaska, l'Assomption, Chaudière et Voyer, Vision 2, DACO: 8.6
- 1311119 Giroux I., 2003, Ministère de l'Environnement, Gouvernement du Québec, Contamination de l'eau souterraine par les pesticides et les nitrates dans les régions en culture de pommes de terre; Campagne d'échantillonnage de 1999-2000-2001, DACO: 8.6
- 1311120 Giroux I., 2003, Ministère de l'Environnement, Gouvernement du Québec, Annexes: Contamination de l'eau souterraine par les pesticides et les nitrates dans les régions en culture de pommes de terre; Campagne d'échantillonnage de 1999-2000-2001, DACO: 8.6
- 1311124 Byrtus Gary, et al., 2002, Alberta Environment; The Water Research User Group, Determination of New Pesticides in Alberta's Surface Water (1999-2000), DACO: 8.6
- 1345897 Cantox Environmental, 2003, Review on Pesticide Use, Research and Monitoring Activities in the Maritime Region. (Nova Scotia, New Brunswick and Prince Edward Island). Final Report. Prepared For: Department of Fisheries and Oceans., DACO: 8.6
- 1346006 Larsen, P., Somers, G., 1992, P.E.I.'s Most Precious Resource. Pesticide Sampling Project. (to March 31, 1991). Groundwater Program, Canada/P.E.I. Management Agreement. February 1992. The Canada-Prince Edward Island Water Management Agreement. Environment. DACO: 8.6
- 1731019 Nash, Ralph G., and M. Leroy Beall, Jr., 1979, Fate of Mancozeb and Zineb Fungicides in Microagroecosystem Chambers - J. Agric. Food Chem. 1980, 28, 322-330, DACO: 8.6
- 1731020 Ross, Ronald D., and Donald G. Crosby, 1973, Photolysis of Ethylenethiourea - J. Agr. Food Chem., Vol. 21, No. 3, 1973, DACO: 8.6
- 1735313 Opitz, Robert, et al., 2005, Evaluation of Histological and Molecular Endpoints for Enhanced Detection of Thyroïde System Disruption in *Xenopus laevis* Tadpoles - Toxicological Sciences - Vol. 90, No. 2, pp 337-348 (2006), DACO: 8.6
- 1624009 US EPA, 2005, Environmental Fate and Ecological Risk Assessment for Metiram, Section 4 Reregistration for Control of Fungal Diseases on Apples, Potatoes, Potato Seed, Certain Ornamental Plants and Tobacco Seedling Plants (Phase 3 Response), DACO: 12.5.8
- 1735280 US EPA, 2005, Environmental Fate and Ecological Risk Assessment for Ethylene Thiourea (ETU) a Common Degradate of the Ethylenebisdithiocarbamate Fungicides (EBDCs): Metiram, Mancozeb, and Maneb. A Part of EFED Section 4 Reregistration for EBDCs, DACO: 12.5.8
- 1824998 US EPA, 2005, Reregistration Eligibility Decision (RED) for Metiram, DACO: 12.5.8
- 1824722 2005. Review report for the active substance metiram SANCO/4059/2001 - 20 January 2005, OJ No L 279, 22.10.2005, p. 63-69, 2005, DACO: 12.5.8
-

- 1722137 Birch, William X., K.V. Prahlad. 1986, Effects of Nabam on Developing *Xenopus laevis* Embryos: Minimum Concentration, Biological Stability, and Degradative Products. Arch. Environ. Contam. Toxicol. 15:637-645. DACO:9.9.
- 1744702 US EPA, 2005, Environmental Fate and Ecological Risk Assessment for Ethylene Thiourea (ETU) a Common Degradate of the Ethylenebisdithiocarbamate Fungicides (EBDCs): Metiram, Mancozeb, and Maneb. A Part of EFED Section 4 Reregistration for EBDCs for Use in Crops, Some Forestry Trees, Ornamental Plantings, Seed Treatment, and Turf; to Control a Wide Range of Fungi (Phase 3 Response), DACO: 12.5.9
- 1830605 US EPA, 2004, Environmental Fate and Ecological Risk Assessment for Metiram, Section 4 Reregistration for Control of Fungal Disease on Apples, Potatoes, Potato seed, Certain Ornamental Plants and Tobacco Seedling Plants (Error Correction Response), DACO: 12.5.9
- 1744708 2005. Final Review Report for the Active Substance Metiram Finalised in the Standing Committee on the Food Chain and Animal Health at its Meeting on 3 June 2005 in View of Annex I of Directive 91/414/EEC, DACO: 12.5.8
- 1744712 2005. Final Review Report for the Active Substance Mancozeb Finalised in the Standing Committee on the Food Chain and Animal Health at its Meeting on 3 June 2005 in View of the Inclusion of Mancozeb in Annex I of Directive 91/414/EEC, DACO 12.5.8

Renseignements inédits

N° de l'ARLA	Référence
1737520	2009. Province of Prince Edward Island Unpublished Groundwater Monitoring Data for Chlorothalonil, Linuron, Mancozeb and Metiram 2003 - 2008, DACO: 8.6
1726638	2009. Pesticide Science Fund Annual Report 2006-2007, DACO: 8.6, 9.9
1726642	2009. Pesticide Science Fund Annual Report 2007-2008, DACO 8.6, 9.9
1830566	2004. Environmental Fate and Ecological Risk Assessment for Metiram, Section 4 Reregistration for Control of Fungal Diseases on Apples, Potatoes, Potato Seed, Certain Ornamental Plants and Tobacco Seedling Plants, DACO: 12.5.9
1830567	2000. Request to Upgrade Four Ecotoxicity Studies Using Metiram, DACO: 12.5.9
1830568	2001. EBDC and ETU aerobic soil metabolism study review (MRID 451452-01, 02, 03, and 452251-01), DACO: 12.5.8/12.5.9
1830569	2000. EFED risk assessment for the Metiram Reregistration Eligibility Document, DACO: 12.5.9
1830570	1993. Data Evaluation Report for Toxicology Study: One Generation Reproduction Study with Metiram Premix on the Mallard Duck by Administration in the Diet, DACO: 12.5.9

-
- 1830573 2003. Data Evaluation Report on the aerobic biotransformation of metiram in water-sediment system, DACO: 12.5.8/12.5.9
- 1830574 1986. Metiram Registration Standard - EAB Science Chapter, DACO: 12.5.8/12.5.9
- 1830575 1999. Data Evaluation Record for Metiram technical: 21-day acute oral LD50 study in bobwhite quail, DACO: 12.5.9
- 1830577 2003. Data Evaluation Report on the aerobic bio-transformation of Metiram in soil, DACO: 12.5.8/12.5.9
- 1830578 1998. Metiram Registration Standard - EAB Science Chapter and Data Tables, DACO: 12.5.9
- 1830579 1989. Data Evaluation Record for Metiram Premix 95%: Toxicity and Reproduction Study in Bobwhite Quail, DACO: 12.5.9
- 1830580 2003. Data Evaluation Report on the 28-Day Sub-Chronic Toxicity of BAS 222 28 F (WG End-Use-Product) to the Rainbow Trout (*Oncorhynchus mykiss*), DACO: 12.5.8/12.5.9
- 1830581 1997. Data Evaluation Record for Determination of the Chronic Effect of BAS 222 28 F on the Reproduction of the Water Flea *Daphnia magna* STRAUS in a Flow-Through Test System, DACO: 12.5.9
- 1830582 1988. Data Evaluation Record for the Fate of Metiram in Soil. Soil Metabolism of Metiram under Aerobic and Anaerobic Conditions. Leaching of 30 Days Aerobically Aged Residues, DACO: 12.5.8/12.5.9
- 1830583 1996. Data Evaluation Record for BAS 222 28 F - Acute Toxicity Study on the Bluegill Sunfish (*Lepomis macrochirus* RAF.) in a Flow-Through System (96 Hours), DACO: 12.5.9
- 1830584 1990. Data Evaluation Record One-Generation Reproduction Study with Metiram-Premix 95% the Mallard Duck (*Anas platyrhynchos*) by Administration in the Diet, DACO: 12.5.9
- 1830585 1999. Data Evaluation Record for Effects of BAS 222 28 F on the Growth of the Green Alga *Ankistrodesmus bibraianus*, DACO: 12.5.9
- 1830586 1990. Data Evaluation Record 2 for Metiram and ethylene thiourea: Dissipation in soil after application to sugar beet in California by ground equipment, DACO: 12.5.8/12.5.9
- 1830589 1990. Data Evaluation Record 3 for Metiram and ethylene thiourea: Dissipation in soil after application to sugar beet in New York by ground equipment, DACO: 12.5.8/12.5.9
- 1830590 1989. Data Evaluation Record for Acute Toxicity of 14 C-Metiram to Bluegill Sunfish (*Lepomis macrochirus*), DACO: 12.5.9
- 1830591 1986. Data Evaluation Record for Eight-day Dietary LC50-Bobwhite quail, DACO: 12.5.9
-

-
- 1830592 1988. Data Evaluation Record for Leaching Characteristics of Parent Metiram, DACO: 12.5.8/12.5.9
- 1830593 1988. Data Evaluation Record for POLYRAM Soil Dissipation: Determination of POLYRAM and Ethylene Thiourea Residues, DACO: 12.5.8/12.5.9
- 1830595 1986. Data Evaluation Record for Final Report: Eight-day Dietary LC50 Mallard Ducks, DACO: 12.5.9
- 1830596 1988. Data Evaluation Record for Metiram Technical: 21-day Acute Oral LD50 Study in Bobwhite Quail, DACO: 12.5.9
- 1830597 1988. Data Evaluation Record for Metiram Technical: 21-day Acute Oral LD50 Study in Bobwhite Quail, DACO: 12.5.9
- 1830600 1988. Data Evaluation Record for Soil Photolysis of EBDC Fungicide Metiram-Complex, DACO: 12.5.8/12.5.9
- 1830601 1988. Data Evaluation Record for Water Photolysis of the EBDC Fungicide Metiram-Complex, DACO: 12.5.8/12.5.9
- 1830602 1988. Data Evaluation Report for Hydrolysis of the EBDC Fungicide Metiram-Complex, DACO: 12.5.8/12.5.9
- 1830604 1997. Deficiencies in the Environmental Fate Data for the EBDC Fungicides Maneb, Mancozeb, and Metiram, DACO: 12.5.9
- 1830606 1997. Data Evaluation Record for Determination of the Acute Effect of BAS 22 28 F (Metiram) on the Swimming Ability of the Water Flea, *Daphnia magna*, DACO: 12.5.9
- 1830607 1986. Metiram Registration Standard, DACO: 12.5.9